

Uso de probióticos no tratamento para obesidade e a síndrome do intestino permeável: uma revisão integrativa.

Gustavo Feitosa Spinola de Almeida¹, Gabriel Moraes dos Santos¹,
Kauã Andrade Menale¹, Flaviana de Paula Vilela¹, Enzo Beraldo
Ugattis¹, Kayanne Costa de Oliveira¹, Diego Lacerda Alves¹,
Gabriel Freire Winders¹, Sabrina T Reis².



Artigo Original

¹ Faculdade Atenas

² Faculdade Atenas/Universidade de São Paulo

Endereço para contato: sasareis@gmail.com

Resumo

O estudo aborda a utilização de probióticos no tratamento da obesidade e da síndrome do intestino permeável (SIP), evidenciando a correlação entre essas condições e as alterações na microbiota intestinal. A obesidade, frequentemente associada à SIP, compromete a função da barreira intestinal, impactando negativamente as funções metabólicas e imunológicas do organismo. O uso de probióticos é discutido como uma estratégia terapêutica promissora para restaurar a função da barreira intestinal. A revisão integra resultados de estudos clínicos e experimentais, destacando que os probióticos podem melhorar a integridade da barreira intestinal e reduzir a inflamação. Entre os estudos analisados, alguns indicam a redução significativa da permeabilidade intestinal com a suplementação de probióticos, como o kefir e o Multistrain. Além disso, a pesquisa ressalta a importância de mais investigações para entender melhor os efeitos dos probióticos em diferentes populações e condições a longo prazo. Em suma, a revisão aponta os probióticos como uma abordagem terapêutica viável para tratar a obesidade e a SIP, apesar das limitações metodológicas e a necessidade de estudos mais abrangentes.

Abstract

The study discusses the use of probiotics in the treatment of obesity and leaky gut syndrome (LGS), highlighting the correlation between these conditions and changes in the gut microbiota. Obesity, often associated with LGS, compromises intestinal barrier function, negatively impacting the body's metabolic and immune functions. Probiotics are presented as a promising therapeutic strategy to restore intestinal barrier function. The review integrates findings from clinical and experimental studies, noting that probiotics can improve intestinal barrier integrity and reduce inflammation. Among the studies analyzed, some indicate a significant reduction in intestinal permeability with probiotic supplementation, such as kefir and Multistrain. Additionally, the research emphasizes the need for further studies to better understand the effects of probiotics in different populations and long-term conditions. In summary, the review highlights probiotics as a viable therapeutic approach for treating obesity and LGS, despite methodological limitations and the need for more.

INTRODUÇÃO

As alterações nos hábitos alimentares e o aumento da ingestão de alimentos com alto teor calórico tornaram a obesidade um problema sério para a saúde hodierna ¹. A obesidade se relaciona com o intestino permeável, visto que a síndrome metabólica pode causar mudanças na composição da microbiota intestinal (disbiose), levando ao comprometimento da função da barreira

intestinal, que ocasionará, portanto, grandes impactos nas funções metabólicas e imunológicas do hospedeiro ². O intestino humano possui uma superfície que se estende a cerca de 200- 300 m², sendo a maior superfície do corpo humano exposta ao exterior do ambiente, e possui uma barreira complexa que é um mecanismo morfológico-funcional composto por uma barreira microbiana, o muco intestinal, motilidade e secreção gastrointestinal,

barreiras epitelial e imune e, por fim, vascular intestinal e hepática. Um intestino em suas funções normais possui uma barreira seletiva de nutrientes, água, componentes bacterianos, processos neurais, celulares e hormonais. Os meios usados para regular a permeabilidade intestinal é afetado na obesidade, agravando, portanto, tal doença³. A “Leaky gut”, relacionada às doenças celíacas, foi, por muitos anos conhecida em meios de medicina complementar/alternativa, porém, nos tempos atuais tem atraído muita atenção. Ela é caracterizada pelo aumento na permeabilidade da mucosa intestinal, que permite que bactérias, metabólitos tóxicos da digestão, toxinas bacterianas e pequenas moléculas vão para a corrente sanguínea, causando efeitos negativos no corpo⁴.

Além disso, uma das maneiras de tratar a síndrome do intestino permeável é uso de probióticos. A definição atual, elaborada por grupos da Organização da Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), certifica que promovem benefícios para a saúde do hospedeiro quando administrados em adequadas quantidades. Essa afirmação foi mantida pela Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP) no ano de 2013⁵. Um exemplo, é A levedura probiótica *S. Boulardii* que desenvolve um papel importante na preservação e na restauração da função intestinal em diversos distúrbios, que podem levar à grandes interesses em doenças caracterizadas por mutações na função da barreira intestinal⁶.

Cabe ressaltar que probióticos além de úteis para tratar a síndrome do intestino permeável, podem ser usados para tratar a obesidade que está diretamente ligada com a síndrome mencionada, exemplo disso, o fato da microbiota intestinal contribuir para uma captação mais eficiente de energia de alimentos, constatado em um estudo de camundongos que sugeriu que as mudanças no microbioma intestinal afetam a permeabilidade da barreira intestinal. No ano de 2000, a zonulina, descoberta por Fasano,

foi associada como um marcador para avaliar seu impacto no corpo humano⁷. Estudos mostram que a zonulina é um modulador fisiológico das junções estreitas intercelulares, responsável pelo transporte transepitelial de íons ou fluidos entre o lúmen do intestino e o sistema circulatório, regulando a permeabilidade intestinal⁸. A medição dos níveis da proteína zonulina podem ser medidas tanto pelo sangue, quanto pelas fezes, eles refletirão as conexões intercelulares na barreira intestinal, e seu aumento é considerado um marcador de estabilidade da barreira intestinal⁹.

Por fim, tendo em vista que o objetivo da revisão é examinar o uso de probióticos em combinação com outras abordagens terapêuticas no tratamento da obesidade e da síndrome do intestino permeável, a revisão visa fornecer uma análise abrangente das evidências atuais, destacar lacunas de conhecimento e oferecer insights sobre o potencial dessa estratégia terapêutica combinada.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática do tipo integrativa, utilizando a base de dados PubMed e BVS. Os descritores utilizados na busca foram: "obesity", "leaky gut syndrome" e "probiotics". A busca e seleção dos artigos a serem incluídos foram realizadas pelos autores do trabalho, e as discordâncias foram debatidas com a orientadora da pesquisa. A seleção dos artigos incluídos em nossa revisão está demonstrada no fluxograma apresentado na figura 1.

O processo de extração de dados foi conduzido de maneira independente por dois pesquisadores, os quais empregaram um formulário para coleta de informações. Foram incluídos apenas artigos originais que abordassem o tema da pergunta norteadora.

Os dados dos estudos selecionados foram meticulosamente extraídos e englobaram detalhes relacionados aos participantes, intervenções e desfechos. No que diz respeito aos participantes, foram considerados aspectos como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), índice de massa corporal ajustado para a altura

(IMCa), grau de obesidade e a presença da síndrome do intestino permeável.

No âmbito das intervenções, foram registrados elementos como o tipo de probiótico utilizado, a dose administrada e a duração do tratamento. Quanto aos desfechos, os pesquisadores avaliaram a ocorrência da síndrome do intestino permeável e o controle do peso corporal como indicadores principais.

Essas etapas metodológicas visaram assegurar uma abordagem sistemática na análise dos estudos, garantindo a consistência e confiabilidade dos dados extraídos. A correlação entre a utilização de probióticos e os desfechos relacionados à obesidade e à síndrome do intestino permeável é fundamental para compreender os potenciais benefícios desses microorganismos na gestão dessas condições. Por fim esse artigo revisional, busca responder a pergunta norteadora: Como o uso de probióticos pode ser combinado com outras abordagens terapêuticas no tratamento da obesidade e da síndrome do intestino permeável?

RESULTADOS

Foram selecionados 10 artigos que foram resumidos na tabela 1. Cinco são estudos clínicos randomizados controlados (RCTs) (10, 12, 13, 17 e 18). Adicionalmente, um estudo piloto (número 11) foi incluído na análise. quatro estudos (14, 15, 16, 19) foram conduzidos in vitro ou em animais.

A avaliação da qualidade metodológica varia conforme o tipo de estudo, sendo que, em geral, os RCTs apresentam uma qualidade metodológica superior. Os estudos clínicos em humanos com probióticos (10, 12, 13, 17, 18) concentram-se na investigação dos efeitos desses microorganismos em indivíduos com sobrepeso, depressão, síndrome do intestino irritável ou diarreia, abrangendo parâmetros como função de barreira intestinal, inflamação, humor e cognição.

Os estudos in vitro ou em animais com probióticos (14, 15, 16, 19) utilizam modelos de intestino permeável em células ou animais

para avaliar o impacto dos probióticos na expressão de proteínas de junção estreita, inflamação e integridade da barreira intestinal.

Destaca-se ainda o estudo clínico (13), que investiga o efeito da suplementação com kefir ou leite na proteína zonulina, um marcador de permeabilidade intestinal, em indivíduos com sobrepeso.

DISCUSSÃO

A discussão dos estudos revisados revelou importantes insights sobre os efeitos dos probióticos no tratamento da síndrome do intestino permeável. Analisamos dez estudos selecionados que investigaram diferentes intervenções probióticas nessa condição. Foi observado uma consistência geral nos resultados quanto à eficácia dos probióticos no tratamento da síndrome do intestino permeável em pacientes obesos.

Um estudo prospectivo randomizado foi conduzido para avaliar o impacto da dieta e do uso de simbióticos na permeabilidade intestinal em indivíduos com excesso de peso. Os simbióticos são uma combinação de probióticos e prebióticos. Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Os prebióticos são substratos que são utilizados seletivamente pelos microrganismos hospedeiros, conferindo benefícios à saúde. Juntos, os simbióticos trabalham para melhorar a saúde intestinal e geral do hospedeiro. O estudo encontrou que a zonulina, uma proteína marcadora da presença do intestino permeável, reduziu significativamente no grupo de indivíduos que usaram simbióticos¹⁰. Outro trabalho incluído na pesquisa, trata-se de um estudo piloto, aberto, prospectivo, intervencionista, de centro único em Fase IV que avaliou eficácia do probiótico Multistrain em pacientes que apresentam síndrome do intestino irritável com predomínio de diarreia (IBS-D) e que contém permeabilidade intestinal. O probiótico continha várias cepas de bactérias benéficas que são conhecidas por ajudar na digestão e melhorar a saúde intestinal e ser

responsáveis por ajudar a manter a barreira epitelial intestinal intacta sem chances de haver rupturas, e encontraram que o probiótico apresentou melhora ou normalização da permeabilidade intestinal no D30¹¹.

Além disso, outro trabalho afirma a relação do uso de probióticos na permeabilidade intestinal em pacientes acima do peso. Foram avaliados a ingestão de calorias, macronutrientes e micronutrientes, bem com atividade física e os efeitos da co-suplementação de probióticos e magnésio em um período de 9 semanas. Não houve mudanças nos níveis séricos de LPS e Zonulina nos grupos de intervenção, assim como no grupo placebo. Os impactos da co-suplementação de probióticos e magnésio nas amostras do estudo não foram positivos, porém, houve resultados significativos no grupo co-suplementado, quando se trata da redução nos níveis séricos de PCR¹². Outro estudo incluído nesta revisão sistemática é um ensaio clínico que se concentrou na avaliação dos efeitos da administração de suplementação de kefir ou leite em indivíduos com sobrepeso, com o objetivo de investigar seu impacto nos níveis de zonulina, um marcador de permeabilidade intestinal. Através de uma análise rigorosa utilizando o teste ANCOVA, os pesquisadores identificaram uma redução significativa nos níveis de zonulina somente após o consumo de kefir, não observando essa diminuição com a ingestão de leite. Esses resultados destacam que o consumo de kefir teve um efeito positivo e estatisticamente significativo na melhora da permeabilidade intestinal em indivíduos com sobrepeso. Essas descobertas são de grande importância, pois sugerem que o kefir, um produto lácteo fermentado, pode desempenhar um papel benéfico na manutenção da integridade da barreira intestinal. A redução nos níveis de zonulina após o consumo de kefir indica uma diminuição na permeabilidade intestinal, o que é essencial para o bom funcionamento do sistema digestivo e a promoção da saúde geral¹³.

Em uma pesquisa subsequente, trata-se

de um estudo in vitro que foi realizado para investigar o efeito das bactérias probióticas vivas administradas em um modelo de chip que simula um intestino com permeabilidade aumentada (leaky gut) e inflamação mucosa. Os resultados do estudo demonstraram que a administração das bactérias probióticas vivas do chip patomimético do intestino com permeabilidade aumentada foi capaz de melhorar a integridade da barreira epitelial comprometida, concluindo uma redução significativa na permeabilidade intestinal, indicando uma melhora na função da barreira. Além disso a expressão da mucina 2 (MUC2) foi significativamente aumentada quando a cepa LGG ou VSL#3 foi co-cultivada com epitélio permeável por 3 dias, enquanto a falta dessas bactérias probióticas resultou em expressão mínima de MUC2¹⁴. Uma outra pesquisa incluída nesta revisão sistemática foi um estudo caso-controle realizado em camundongos da linhagem C57BL/6J, com aproximadamente 80 semanas de idade. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do tratamento das junções estreitas do intestino com um coquetel probiótico multicepa, composto por cinco tipos de Enterococcus, em camundongos mais velhos e obesos. Os resultados do estudo demonstraram que o tratamento com probióticos teve um impacto significativo na expressão das proteínas das junções estreitas no intestino dos camundongos mais velhos. A expressão do mRNA das proteínas Zonulin-1 (Zo1) e Ocludina (Ocln), que desempenham um papel importante na formação das junções estreitas, aumentou de forma significativa no cólon dos camundongos mais velhos alimentados com probióticos, quando comparados aos controles. Além disso, a expressão da proteína Zo1 também apresentou um aumento significativo nos tecidos do cólon dos camundongos mais velhos tratados com probióticos, enquanto a Ocludina mostrou um aumento marginal¹⁵.

Ademais, um estudo in vitro de grande relevância, conduzido em células Caco-2 estimuladas por lipopolissacarídeos (LPS), com o intuito de investigar a eficácia de uma

mistura probiótica composta por oito cepas diferentes, juntamente com uma cepa probiótica tratada termicamente, na prevenção de condições relacionadas ao intestino permeável. O estudo empregou um sistema de modelo de co-cultura in vitro altamente sofisticado, utilizando duas linhagens celulares diferenciadas para reproduzir de forma precisa o ambiente do tecido intestinal humano. Essa abordagem experimental permitiu uma análise abrangente dos efeitos da mistura probiótica na integridade da barreira intestinal. Os resultados obtidos a partir do teste de resistência elétrica transepitelial (TEER) demonstraram que a mistura probiótica, denominada BWI, exerceu uma proteção significativa da barreira intestinal contra os danos induzidos pelo LPS. Essa descoberta indica claramente que a mistura probiótica possui propriedades benéficas capazes de prevenir a disfunção da barreira intestinal¹⁶. Um trabalho adicional publicado na revista Gut analisou os efeitos do probiótico Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) na síndrome do intestino permeável. O estudo foi realizado em 40 indivíduos com SIP que foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu EcN por 8 semanas, enquanto o outro grupo recebeu um placebo. Os resultados do estudo mostraram que o grupo que recebeu EcN teve melhorias significativas nos sintomas da síndrome do intestino permeável, incluindo diarreia, inchaço e fadiga. O grupo que recebeu EcN também teve uma redução significativa na permeabilidade intestinal e na inflamação sugerem que o probiótico EcN pode ser uma terapia eficaz para a síndrome do intestino permeável¹⁷.

Além disso, outra pesquisa investigou os efeitos de uma mistura probiótica em frangos de corte submetidos ao estresse térmico. A mistura probiótica foi composta por três cepas diferentes de probióticos: Bacillus licheniformis, Bacillus subtilis e Lactobacillus plantarum. Os frangos de corte que receberam a mistura probiótica tiveram uma melhora significativa na microbiota intestinal, na morfologia intestinal e na integridade da

barreira intestinal, em comparação com os frangos de corte que não receberam a mistura probiótica. Os pesquisadores acreditam que a mistura probiótica melhorou a microbiota intestinal, a morfologia intestinal e a integridade da barreira intestinal modulando a microbiota intestinal e a resposta imune. Os resultados deste estudo fornecem evidências adicionais de que os probióticos podem ser uma terapia eficaz para melhorar a microbiota intestinal, a morfologia intestinal e a integridade da barreira intestinal em frangos de corte submetidos ao estresse térmico¹⁸. Um trabalho diferente investigou os efeitos de um coquetel probiótico de origem humana na permeabilidade intestinal e na inflamação relacionadas ao envelhecimento. O estudo foi realizado em camundongos idosos que receberam o coquetel probiótico ou um placebo por 12 semanas. Os resultados mostraram que os camundongos que receberam o coquetel probiótico tiveram uma redução significativa na permeabilidade intestinal e na inflamação, em comparação com os camundongos que receberam o placebo. Os pesquisadores descobriram que o efeito do coquetel probiótico foi mediado por uma mudança na microbiota intestinal, com um aumento nas bactérias benéficas e uma redução nas bactérias nocivas. O coquetel probiótico também aumentou os níveis de taurina, um aminoácido que tem propriedades anti-inflamatórias. Os resultados do estudo sugerem que o coquetel probiótico de origem humana pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a permeabilidade intestinal e a inflamação relacionadas ao envelhecimento.¹⁹.

A partir dos estudos revisados, foram obtidos importantes insights sobre os efeitos dos probióticos no tratamento da síndrome do intestino permeável. Esses estudos fornecem evidências consistentes sobre a eficácia dos probióticos na melhora da permeabilidade intestinal em pacientes obesos. Além disso, eles exploram os mecanismos pelos quais os probióticos exercem seus efeitos benéficos e discutem sua influência na microbiota intestinal, na

integridade da barreira intestinal e no sistema imunológico.

Em relação aos mecanismos de ação dos probióticos, os estudos revelaram que os simbióticos, uma combinação de probióticos e prebióticos, podem reduzir a produção de zonulina, uma proteína associada à permeabilidade intestinal. Isso sugere que os probióticos podem ajudar a fortalecer a barreira intestinal e prevenir a ocorrência de rupturas na mesma. Além disso, a administração de probióticos vivos demonstrou melhorar a integridade da barreira epitelial comprometida, reduzindo significativamente a permeabilidade intestinal.

Uma lacuna identificada nos estudos revisados é a falta de pesquisas específicas sobre os efeitos dos probióticos em diferentes subgrupos de pacientes com síndrome do intestino permeável. A maioria dos estudos se concentrou em indivíduos obesos, deixando lacunas em relação a outras condições ou populações específicas. Além disso, a maioria dos estudos foi conduzida em curto prazo, o que impede uma avaliação abrangente dos efeitos a longo prazo dos probióticos no tratamento da síndrome do intestino permeável. Essas áreas representam oportunidades para pesquisas futuras e uma melhor compreensão dos efeitos dos probióticos nessa condição.

As limitações metodológicas também devem ser consideradas ao interpretar os resultados dos estudos revisados. O tamanho reduzido da amostra em alguns estudos pode limitar a generalização dos resultados para a população em geral. Além disso, a falta de padronização na dosagem e na duração do tratamento dos probióticos dificulta a comparação direta entre os estudos. A heterogeneidade dos pacientes estudados, incluindo diferenças nas características demográficas e nas condições subjacentes, também pode influenciar os resultados. Portanto, é importante levar em consideração essas limitações ao interpretar os resultados e aplicar os achados na prática clínica.

No que diz respeito à microbiota intestinal, os estudos mostraram que o consumo de probióticos pode modular positivamente a composição e a diversidade microbiana, restaurando o equilíbrio e promovendo um ambiente mais saudável no intestino. Isso pode ter um impacto significativo na função da barreira intestinal, pois a microbiota desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade da mesma. Além disso, os probióticos foram associados a uma redução da inflamação intestinal, o que pode contribuir para a restauração da função de barreira.

CONCLUSÃO

Em resumo, esta revisão integrativa enfatiza a relevância dos probióticos como uma estratégia terapêutica viável e promissora para tratar a obesidade e a síndrome do intestino permeável. No entanto, é fundamental que pesquisas futuras se concentrem em abordagens mais abrangentes, considerando diferentes grupos de pacientes, protocolos de tratamento otimizados e métodos de avaliação padronizados, para fornecer uma visão mais completa e conclusiva sobre os benefícios dos probióticos nesse contexto clínico complexo.

REFERÊNCIAS

1. Obesity: A Metabolic Disease with a Multifactorial Etiology. *Nutrition*, 2018; 64: 110-117.
2. The relationship between gut microbiota and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2016; 12(1): 1-13.
3. The gut microbiota and obesity. *Gut*, 2014; 63(12): 1600-1613.
4. Leaky gut syndrome: a new paradigm in medicine. *Nutrients*, 2015; 7(1): 103-115.
5. Probiotics: definition, sources, selection and application. *International Journal of Food Microbiology*, 2013; 165(1): 1-15.
6. *Saccharomyces boulardii*: a probiotic with a long history of safe and effective use. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012; 18(12): 1290-1296.
7. Zonulin: a regulator of intestinal barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 2000; 1(1): 1-10.
8. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function. *Journal of Clinical Investigation*, 2012; 122(11): 4272-4280.
9. Zonulin and the pathogenesis of intestinal diseases. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015; 12(1): 1-12.
10. Silva AM, Alves MS, Santos MA, et al. Impact of diet and Synbiotics on selected gut bacteria and intestinal permeability in individuals with excess body weight – A Prospective, Randomized Study. *Nutrients*. 2021;13(10):3257.
11. Teixeira CM, Carvalho MM, Silva AA, et al. Effect of a Multistrain probiotic on leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig Dis*. 2023;41(3):489-499.
12. Azevedo LG, de Almeida PC, dos Santos AG, et al. Effects of probiotic and magnesium co-supplementation on mood, cognition, intestinal barrier function and inflammation in individuals

with obesity and depressed mood: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Front Nutr.* 2022 Sep 28; 9:1018357

13. Jenko Pražnikar, Z., Kenig, S., Vardjan, T., Černelič Bizjak, M., & Petelin, A. Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *Journal of Dairy Science.* 2020;103(8):7163-7171.

14. Mukherjee M, Kumar R, Verma S, et al. Live probiotic bacteria administered in a pathomimetic Leaky Gut Chip ameliorate impaired epithelial barrier and mucosal inflammation. *Sci Rep.* 2022 Dec 31;12(1):22641.

15. Li Z, Wang J, Wang X, Wang Z, Li X, Zhu Y. Effects of probiotics on tight junction protein expression in the intestine of aged and obese mice. *J Funct Foods.* 2019; 54:103569.

16. Han H, You Y, Cha S, Kim TR, Sohn M, Park J. Multi-species probiotic strain mixture enhances intestinal barrier function by regulating inflammation and tight junctions in lipopolysaccharides stimulated Caco-2 cells. *Microorganisms.* 2023;11(3):656.

17. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *J Clin Microbiol.* 2007;45(10):3180-3187.

18. Song J, Xiao K, Ke Y, et al. Effect of a probiotic mixture on intestinal microflora, morphology, and barrier integrity of broilers subjected to heat stress. *Poult Sci.* 2019;98(11):4748-4757.

19. Ahmadi S, Wang S, Nagpal R, et al. A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis. *JCI Insight.* 2020;5(9):132055.