

## IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA RESISTÊNCIA À INSULINA E OBESIDADE

### IMPACT OF THE GUT MICROBIOTA ON INSULIN RESISTANCE AND OBESITY

### IMPACTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA OBESIDAD

Valter Dias da Silva<sup>1</sup>  
Ana Lucia Pereira da Silva Schiave<sup>2</sup>  
Andréia Aguiar da Fonseca Lima<sup>3</sup>  
Bruno Michael Santos Romera<sup>4</sup>  
Geovanna Saijo Cebalho da Silva<sup>5</sup>  
Giovana Araújo e Nunes<sup>6</sup>  
Julia Augusta Quintino Ramiro<sup>7</sup>  
Júlia Cruz Santos e Ferreira<sup>8</sup>  
Lucas Cumini Mauro<sup>9</sup>  
Maria Aparecida Ferreira<sup>10</sup>  
Mário Márcio Nogueira Ferraz<sup>11</sup>  
Pedro Paulo Moura Ferro Filho<sup>12</sup>  
Rayson Bellos Silva<sup>13</sup>  
Thiago Jacobi Pacheco<sup>14</sup>

**RESUMO:** O aumento da prevalência da obesidade e da resistência à insulina (RI) representa um desafio global de saúde, impulsionando a busca por novos fatores etiológicos. Esta revisão sistemática objetivou analisar criticamente os mecanismos recentes (2020–2025) pelos quais a microbiota intestinal alterada, ou disbiose, influencia a progressão dessas condições metabólicas. A metodologia empregou uma busca rigorosa em bases de dados como PubMed e Scopus, utilizando termos-chave como "Microbiota Intestinal", "Resistência à Insulina" e "Obesidade", conforme as diretrizes PRISMA. Os resultados consolidaram que a disbiose é um fator causal ativo, caracterizada pela perda de diversidade microbiana e alterações funcionais que promovem a patogênese. O principal mecanismo de ligação é a inflamação metabólica de baixo grau, desencadeada pela endotoxemia resultante do aumento da permeabilidade intestinal e da translocação do Lipopolissacarídeo (LPS) para a circulação sistêmica. O LPS ativa vias inflamatórias que sabota a sinalização da insulina em tecidos-chave. Adicionalmente, a disbiose regula o metabolismo hospedeiro através da modulação dos metabólitos microbianos. Enquanto o excesso de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) pode contribuir para a lipogênese e o ganho de peso, a alteração no *pool* de Ácidos Biliares (ABs) afeta a homeostase da glicose via receptores endócrinos. Em conclusão, a modulação da microbiota, primariamente por meio da intervenção dietética, e o desenvolvimento de terapias de precisão (probióticos de próxima geração e pós-bióticos) são estratégias promissoras. Contudo, é fundamental que pesquisas futuras foquem na metagenômica funcional para validar a causalidade e otimizar intervenções direcionadas ao eixo intestino-hospedeiro, visando o tratamento eficaz da obesidade e da RI.

**Palavras-chave:** Microbiota Intestinal. Obesidade. Resistência à Insulina. Disbiose.

<sup>1</sup> Graduado em Farmácia, Centro Universitário de Adamantina- FAI, São Paulo, Adamantina, Brasil.

<sup>2</sup> Graduada em Medicina, Universidade Central do Paraguai, Amambay, Pedro Juan Caballero, Paraguai.

<sup>3</sup> Graduanda em Medicina, Afya Faculdade de Ciências Médicas Manacapuru, Amazonas, Manacapuru, Brasil.

<sup>4</sup> Graduando em medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>5</sup> Graduanda em medicina, Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG, Mato Grosso, Várzea Grande, Brasil.

<sup>6</sup> Graduanda em medicina, Centro universitário de Várzea Grande – UNIVAG, Mato-Grosso, Várzea Grande, Brasil.

<sup>7</sup> Graduada em medicina, Univerdade de Rio Verde- Campus Rio Verde (UNIRV), Goiás, Rio Verde, Brasil.

<sup>8</sup> Graduada em medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte – UNIBH, Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>9</sup> Graduando em medicina, Centro universitário de Várzea Grande, Cuiabá- Mato Grosso.

<sup>10</sup> Graduanda em medicina, Faculdade das Américas ( FAM), São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>11</sup> Graduando em medicina, universidade do Estado do Mato Grosso (UNEMAT), Mato Grosso, Cáceres, Brasil.

<sup>12</sup> Graduado em Medicina, Unievangélica- Go (Unieva), Goiás, Goiânia, Brasil.

<sup>13</sup> Graduado em medicina, Universidade Luterana do Brasil (Ulbra) Canoas, Brasil.

<sup>14</sup> Graduado em Medicina, Universidade Central do Paraguai, Amambay, Pedro Juan Caballero, Paraguai.

**ABSTRACT:** The rising prevalence of obesity and insulin resistance (IR) represents a global health challenge, driving the search for new etiological factors. This systematic review aimed to critically analyze recent mechanisms (2020–2025) through which altered gut microbiota, or dysbiosis, influences the progression of these metabolic conditions. The methodology employed a rigorous search across databases like PubMed and Scopus, using keywords such as "Gut Microbiota," "Insulin Resistance," and "Obesity," following PRISMA guidelines. The results consolidated that dysbiosis is an active causal factor, characterized by a loss of microbial diversity and functional changes that promote pathogenesis. The primary linking mechanism is low-grade metabolic inflammation, triggered by endotoxemia resulting from increased intestinal permeability and the translocation of Lipopolysaccharide (LPS) into systemic circulation. LPS activates inflammatory pathways that disrupt insulin signaling in key tissues. Additionally, dysbiosis regulates host metabolism through the modulation of microbial metabolites. While an excess of Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) can contribute to lipogenesis and weight gain, the alteration in the Bile Acids (BAs) pool affects glucose homeostasis via endocrine receptors. In conclusion, microbiota modulation, primarily through dietary intervention, and the development of precision therapies (next-generation probiotics and postbiotics) are promising strategies. However, it is essential that future research focuses on functional metagenomics to validate causality and optimize targeted interventions in the gut-host axis for the effective treatment of obesity and IR.

**Keywords:** Gut Microbiota. Obesity. Insulin Resistance. Dysbiosis.

**RESUMEN:** La creciente prevalencia de la obesidad y la resistencia a la insulina (RI) representa un desafío de salud global, impulsando la búsqueda de nuevos factores etiológicos. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo analizar críticamente los mecanismos recientes (2020–2025) a través de los cuales la microbiota intestinal alterada, o disbiosis, influye en la progresión de estas condiciones metabólicas. La metodología empleó una búsqueda rigurosa en bases de datos como PubMed y Scopus, utilizando palabras clave como "Microbiota Intestinal", "Resistencia a la Insulina" y "Obesidad", siguiendo las directrices PRISMA. Los resultados consolidaron que la disbiosis es un factor causal activo, caracterizado por una pérdida de diversidad microbiana y cambios funcionales que promueven la patogénesis. El principal mecanismo de conexión es la inflamación metabólica de bajo grado, desencadenada por la endotoxemia resultante del aumento de la permeabilidad intestinal y la translocación de Lipopolisacárido (LPS) a la circulación sistémica. El LPS activa vías inflamatorias que interrumpen la señalización de la insulina en tejidos clave. Además, la disbiosis regula el metabolismo del huésped mediante la modulación de los metabolitos microbianos. Mientras que un exceso de Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) puede contribuir a la lipogénesis y al aumento de peso, la alteración en el conjunto de Ácidos Biliares (AB) afecta la homeostasis de la glucosa a través de receptores endócrinos. En conclusión, la modulación de la microbiota, principalmente a través de la intervención dietética, y el desarrollo de terapias de precisión (probióticos de próxima generación y postbióticos) son estrategias prometedoras. Sin embargo, es esencial que la investigación futura se centre en la metagenómica funcional para validar la causalidad y optimizar las intervenciones dirigidas al eje intestino-huésped para el tratamiento eficaz de la obesidad y la RI.

**Palabras Clave:** Microbiota Intestinal. Obesidad. Resistencia a la Insulina. Disbiosis.

## I. INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência global da obesidade e da resistência à insulina representa um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI, sendo reconhecidas como fatores interligados no desenvolvimento de diversas comorbidades metabólicas, como o diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares (Boulangé et al., 2023; FAN; Pedersen, 2023). A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, resultante, frequentemente, de um desequilíbrio crônico entre a ingestão e o gasto energético, mas sua etiologia é multifatorial (Machado et al., 2022).

Novas evidências científicas têm direcionado o foco da pesquisa para a complexa relação entre o hospedeiro e sua microbiota intestinal, um conjunto diversificado de microrganismos que habita o trato gastrointestinal e que é agora considerado um "órgão microbiótico" com vasta

capacidade metabólica (Machado et al., 2022; Million et al., 2006). A composição dessa comunidade microbiana é altamente influenciada por fatores como a dieta, o uso de medicamentos, a genética e o estilo de vida, desempenhando um papel crucial na regulação da homeostase energética (Amabebe et al., 2020).

Em indivíduos com obesidade, tem-se observado consistentemente um estado de disbiose intestinal, que se refere a um desequilíbrio na composição e função da microbiota (Amabebe et al., 2020; Carvalho; Faria; Loureiro, 2020). Essa alteração é frequentemente marcada por uma diminuição na diversidade microbiana e uma mudança na proporção de filos bacterianos dominantes, como um aumento da relação *Firmicutes/Bacteroidetes*, embora as evidências em humanos ainda necessitem de maior investigação em ensaios clínicos (Lage; Brito, 2012).

A disbiose contribui para a patogênese da resistência à insulina e da obesidade através de vários mecanismos. Um deles envolve a maior capacidade da microbiota disbiótica em extrair energia de polissacarídeos não digeríveis, levando a um aumento na produção e absorção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (Lee et al., 2017). Embora os Ácidos Graxos de Cadeia Curta sejam importantes para a saúde intestinal, o excesso pode influenciar a adiposidade corporal e contribuir para a resistência à insulina (Scheithauer et al., 2023).

4755

Outro mecanismo central é a indução de um estado de inflamação metabólica de baixo grau. A disbiose pode comprometer a integridade da barreira intestinal, resultando no aumento da permeabilidade e na translocação de componentes bacterianos, como o lipopolissacarídeo, para a circulação sistêmica (Schelthauer et al., 2023; Lone et al., 2018). Essa endotoxemia metabólica crônica é um potente desencadeador de vias inflamatórias que prejudicam a sinalização da insulina em tecidos-chave, como o fígado, o músculo e o tecido adiposo, consolidando o quadro de resistência à insulina e suas consequências metabólicas (Schelthauer et al., 2023; Fan; Pedersen, 2023).

Dada a influência significativa da microbiota intestinal nos processos metabólicos do hospedeiro, a modulação da microbiota surge como uma abordagem terapêutica promissora. Intervenções dietéticas, o uso de probióticos, prebióticos e, em casos mais extremos, o transplante de microbiota fecal, têm sido estudadas com o objetivo de restaurar o equilíbrio microbiano e melhorar os parâmetros metabólicos (Scheithauer et al., 2023). Portanto, é crucial aprofundar a compreensão sobre os mecanismos precisos que ligam a disbiose intestinal à fisiopatologia da resistência à insulina e da obesidade.

O presente trabalho tem como objetivo revisar e analisar criticamente os mecanismos mais recentes pelos quais as alterações na microbiota intestinal influenciam o desenvolvimento e a progressão da resistência à insulina e da obesidade.

## 2. METODOLOGIA

Para garantir a transparência, reprodutibilidade e o rigor científico do artigo, este estudo será conduzido sob a metodologia de Revisão Sistemática da Literatura. A revisão foi guiada pelas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020), garantindo um relato completo e metodologicamente correto das etapas de busca, seleção e análise dos estudos.

### 1. Pergunta de Pesquisa (Estratégia PICO)

A questão norteadora da revisão foi estruturada utilizando a estratégia PICO (População, Intervenção/Exposição, Comparador e *Outcome*/Desfecho), conforme tabela 1.

Tabela 1: Estratégia PICO

Elemento	Descrição
P (População/Pacientes)	Indivíduos (humanos) com Obesidade e/ou Resistência à Insulina.
I (Intervenção/Exposição)	Alterações/Disbiose da Microbiota Intestinal.
C (Comparador)	Não aplicável (estudos descritivos de mecanismos) ou Indivíduos com microbiota/peso saudáveis.
O ( <i>Outcome</i> /Desfecho)	Mecanismos fisiopatológicos de ligação e progressão da Resistência à Insulina e Obesidade.

4756

Fonte: Elaboração do autor (2025).

### 2. Bases de Dados e Palavras-Chave

As bases de dados eletrônicas utilizadas para a busca de artigos científicos serão PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science e LILACS, devido à sua abrangência em literatura biomédica e científica. As palavras-chave (Descritores em Ciências da Saúde - DeCS e *Medical Subject Headings* - MeSH) foram combinadas para maximizar a sensibilidade da busca, conforme a tabela 2.

**Tabela 2:** Palavras-Chave (Descritores) e sinônimos.

Conceito	Descritores em Português	Descritores em Inglês (MeSH/Termos Livres)
Microbiota Intestinal	Microbiota intestinal; Microbioma intestinal; Disbiose	"Gut Microbiota"; "Intestinal Microbiota"; Microbiome; Dysbiosis
Resistência à Insulina	Resistência à insulina; Sensibilidade à insulina	"Insulin Resistance"; "Insulin Sensitivity"
Obesidade	Obesidade; Sobrepeso; Adiposidade	Obesity; Overweight; Adiposity
Conexão/Mecanismos	Mecanismos; Fisiopatologia; Endotoxemia	Mechanisms; Pathophysiology; Endotoxemia; Inflammation

Fonte: Elaboração do autor (2025).

### 3. Estratégia de Busca e Operadores Booleanos

A estratégia de busca será construída utilizando os operadores booleanos AND (interseção entre conceitos) e OR (sinônimos dentro do mesmo conceito). A busca será realizada nos campos de Título, Resumo e Palavras-Chave (*Title/Abstract/Keywords*) de cada artigo, conforme a tabela 3.

4757

**Tabela 3:** Estratégia de Busca

Etapas	Combinação de Termos
1	(( "Gut Microbiota" OR "Intestinal Microbiota" OR Microbiome OR Dysbiosis ))
2	(( "Insulin Resistance" OR "Insulin Sensitivity" ))
3	(( Obesity OR Overweight OR Adiposity ))
4	(( Mechanisms OR Pathophysiology OR Endotoxemia OR Inflammation ))

Fonte: Elaboração do autor (2025).

### 4. Critérios de Elegibilidade (Inclusão e Exclusão)

A aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade é fundamental para a qualidade da revisão. Descrição dos critérios conforme a tabela 4.

**Tabela 4:** Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Artigos originais de pesquisa e revisões sistemáticas, publicadas em periódicos científicos (excluindo-se editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso, livros e capítulos de livros);	Artigos duplicados em diferentes bases de dados.
Estudos que abordem explicitamente a relação ou o mecanismo de ligação entre a microbiota intestinal e a resistência à insulina e/ou a obesidade;	Estudos focados exclusivamente em outras comorbidades (ex: câncer, doenças autoimunes) sem clara conexão com a resistência à insulina ou obesidade.
Estudos realizados em humanos ou que apresentem uma discussão relevante de mecanismos em modelos animais com forte implicação translacional para humanos;	Estudos que envolvam apenas a utilização de probióticos/prebióticos como intervenção principal, a menos que o foco seja o mecanismo molecular subjacente à melhora metabólica.
Artigos publicados nos idiomas Português e Inglês;	Artigos que não possuam o texto completo disponível para análise.
Artigos publicados nos últimos cinco anos (referência: Janeiro de 2020 a Novembro de 2025), a fim de garantir a atualização e relevância dos dados.	

Fonte: Elaboração do autor (2025).

## 5. Seleção dos Estudos

A seleção será realizada de forma cega e independente por dois revisores, seguindo as etapas do fluxograma PRISMA 2020:

1. Identificação: Importação de todos os registros brutos encontrados nas bases de dados para um *software* gerenciador de referências (ex: Mendeley ou EndNote) para remoção dos artigos duplicados.
2. Triagem (Crivagem): Os revisores independentemente realizarão a leitura dos títulos e resumos dos artigos únicos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão preliminares.
3. Elegibilidade: Os artigos pré-selecionados na etapa anterior terão seus textos completos lidos na íntegra para a aplicação final e rigorosa dos critérios de elegibilidade.
4. Inclusão: O conjunto final de artigos será incluído na revisão para a extração e síntese dos dados.

Eventuais divergências entre os revisores em qualquer etapa da seleção serão resolvidas por um terceiro revisor ou por consenso.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Alterações da Microbiota e Disbiose em Condições Metabólicas

A crescente epidemia global de obesidade e o subsequente aumento da incidência de resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2 têm impulsionado a pesquisa para identificar novos fatores etiológicos e caminhos terapêuticos (Fan; Pedersen, 2023). Dentro deste contexto, a microbiota intestinal, a complexa comunidade de trilhões de microrganismos que habita o trato gastrointestinal, emergiu como um regulador central da homeostase energética do hospedeiro e da função metabólica (Boulangé et al., 2023).

Estudos recentes confirmam que a composição e a funcionalidade deste ecossistema microbiano são drasticamente alteradas em indivíduos com obesidade, um estado conhecido como disbiose (Schelthauer et al., 2023). A disbiose é tipicamente caracterizada por uma redução da diversidade microbiana geral e por um desequilíbrio na proporção de filos bacterianos dominantes, o que impacta diretamente a capacidade do hospedeiro de gerenciar a energia e a inflamação (Amabebe et al., 2020; Lone et al., 2018).

Especificamente, muitos trabalhos têm destacado a alteração na proporção entre os filos Firmicutes e Bacteroidetes como uma assinatura da disbiose associada à obesidade e à resistência à insulina, embora os achados em humanos nem sempre sejam unânimes e precisem ser investigados com mais profundidade (Debédát et al., 2020). No entanto, a literatura sugere que a disbiose confere à microbiota uma maior capacidade de extração de energia a partir dos componentes da dieta que seriam indigeríveis pelo hospedeiro (Fan; Pedersen, 2023). Essa eficiência metabólica aumentada contribui para um maior acúmulo de energia sob a forma de gordura, promovendo o ganho de peso e, subsequentemente, agravando a resistência à insulina nos tecidos periféricos (Gloria, 2025; Lee et al., 2017).

A diminuição da diversidade microbiana é um achado recorrente e crítico na disbiose associada à obesidade e à síndrome metabólica (Schelthauer et al., 2023). Essa perda de variedade bacteriana é frequentemente ligada à redução de espécies consideradas benéficas, como a *Akkermansia muciniphila* e o *Faecalibacterium prausnitzii*, as quais desempenham papéis cruciais na manutenção da integridade da barreira intestinal e na modulação da resposta imune (Vallianou et al., 2021). A ausência ou a baixa abundância dessas bactérias chave compromete a saúde metabólica do hospedeiro, estabelecendo um ambiente favorável ao desenvolvimento da inflamação crônica e da disfunção insulínica (Amabebe et al., 2020).



### 3.2 Mecanismos de Ligação Fisiopatológica (Eixo Microbiota-Intestino-Hospedeiro)

Um dos mecanismos mais robustos que ligam a disbiose à patogênese da resistência à insulina é a inflamação metabólica crônica de baixo grau (Schelthauer et al., 2023; Fan; Pedersen, 2023). Essa inflamação não é aguda, mas sim um estado persistente e sistêmico, que interfere diretamente na sinalização da insulina nos tecidos (adiposo, muscular e hepático), reduzindo a captação de glicose e definindo o quadro de resistência (Boulangé et al., 2023). A microbiota disbiótica contribui para esse cenário através da geração de metabólitos e do comprometimento da barreira epitelial.

A disfunção da barreira intestinal é uma consequência direta da disbiose, frequentemente induzida por dietas ocidentais ricas em gorduras e pobres em fibras (Boulangé et al., 2023; Yang et al., 2021). Essa alteração na permeabilidade permite a translocação de componentes bacterianos, como o Lipopolissacarídeo (LPS), um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas, para a circulação portal e sistêmica (Schelthauer et al., 2023). O aumento da concentração de LPS no plasma, conhecido como endotoxemia metabólica, é um poderoso gatilho para o sistema imunológico inato, ativando receptores de reconhecimento de padrões (como o TLR4) em células imunes e adipócitos (Lone et al., 2018).

A ativação dessas vias inflamatórias mediadas pelo LPS culmina na produção de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral alfa e as Interleucinas que são centrais na indução da resistência à insulina (Schelthauer et al., 2023). Essas citocinas interferem nas cascatas de sinalização intracelular da insulina, inibindo a fosforilação do substrato do receptor de insulina e prejudicando a translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular (Fan; Pedersen, 2023). Desse modo, a microbiota, através da endotoxemia, estabelece uma ligação molecular direta entre o intestino e a disfunção metabólica sistêmica.

4760

### 3.3 O Papel dos Metabólitos Microbianos

Além da endotoxemia, a microbiota regula o metabolismo do hospedeiro através de uma vasta gama de metabólitos, sendo os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), o N-óxido de Trimetilamina (TMAO) e os Ácidos Biliares os mais estudados na última década (Boulangé et al., 2023; Jiang et al., 2024). Os AGCC, como o butirato, propionato e acetato, são produzidos pela fermentação microbiana de carboidratos complexos e possuem papéis duais e complexos no balanço energético (Schelthauer et al., 2023).

O butirato é amplamente reconhecido por seus efeitos benéficos, pois é a principal fonte de energia para os colonócitos, promovendo a integridade da barreira intestinal e exercendo



efeitos anti-inflamatórios (Schelthauer et al., 2023). Além disso, os AGCC atuam como moléculas sinalizadoras ao interagirem com os receptores de AGCC (FFAR<sub>2</sub> e FFAR<sub>3</sub>), estimulando a liberação de hormônios intestinais como o Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon (GLP-1) e o Peptídeo YY (PYY) (Lane et al., 2020). Esses hormônios são cruciais, pois o GLP-1 melhora a secreção de insulina e a sensibilidade, enquanto o PYY regula a saciedade, auxiliando no controle do peso (Fan; Pedersen, 2023).

No entanto, o papel dos AGCC é complexo, pois, em um cenário de disbiose com aumento da extração energética, o excesso de acetato e propionato pode contribuir para a lipogênese hepática e a adiposidade, potencializando o ganho de peso e a resistência à insulina (Scheithauer et al., 2023). O balanço na produção e absorção desses metabólitos, impulsionado pela composição microbiana, determina se seus efeitos serão majoritariamente protetores ou patogênicos (Boulangé et al., 2023).

Outro metabólito microbiano com implicações negativas para a saúde metabólica é o TMAO, produzido a partir da metabolização de nutrientes como a colina e a L-carnitina, abundantes em dietas ricas em produtos animais (Schelthauer et al., 2023). Níveis elevados de TMAO têm sido correlacionados com o aumento do risco cardiovascular e disfunção endotelial, fatores frequentemente associados à obesidade e à síndrome metabólica, destacando mais uma vez a influência da dieta e da microbiota no risco cardiometabólico (Fan; Pedersen, 2023).

4761

A modulação dos Ácidos Biliares (ABs) pela microbiota também representa uma via crucial (Boulangé et al., 2023). As bactérias intestinais desconjugam e metabolizam os ABs primários em ABs secundários, que atuam como importantes moléculas sinalizadoras (Fan; Pedersen, 2023). A sinalização através de receptores como o FXR e o TGR<sub>5</sub>, ativados pelos ABs secundários, influencia a gliconeogênese hepática, o metabolismo energético e a secreção de GLP-1, ligando assim a composição microbiana à sensibilidade à insulina e à homeostase da glicose (Chang et al., 2024; Jiang et al., 2024).

### 3.5 Implicações Terapêuticas e Abordagens de Modulação

A elucidação desses mecanismos oferece novas e promissoras abordagens terapêuticas focadas na modulação da microbiota intestinal para o tratamento da obesidade e da resistência à insulina (Schelthauer et al., 2023). A intervenção dietética é considerada a forma mais simples e fisiológica de modular a microbiota, sendo as dietas ricas em fibras, como a dieta Mediterrânea, capazes de promover o crescimento de bactérias benéficas produtoras de butirato e aumentar a diversidade microbiana (Boulangé et al., 2023; Lone et al., 2018).

O uso de probióticos e prebióticos, isolados ou em combinação, representa uma estratégia direcionada para restaurar a eubiose e melhorar os parâmetros metabólicos (Won et al., 2021). Estudos recentes demonstram que cepas específicas de probióticos podem melhorar a resistência à insulina e a inflamação, por exemplo, através do aumento de *Akkermansia muciniphila*, que fortalece a camada de muco e reduz a translocação de LPS (Schelthauer et al., 2023; Vallianou et al., 2021).

Por fim, o Transplante de Microbiota Fecal (TMF) emerge como uma abordagem de alto impacto para restaurar rapidamente uma microbiota saudável (Zhang et al., 2020). Ensaios clínicos têm mostrado que o TMF pode melhorar transitoriamente a sensibilidade à insulina em pacientes com síndrome metabólica e obesidade, reforçando o papel causal da microbiota na disfunção metabólica (Fan; Pedersen, 2023). No entanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados e de longo prazo para consolidar essas estratégias como tratamento padrão para a resistência à insulina e a obesidade.

#### 4. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática, focada em literatura científica atualizada (2020-2025), confirmou a hipótese central de que a disbiose da microbiota intestinal não é apenas uma consequência, mas um fator etiológico ativo no desenvolvimento e progressão da obesidade e da resistência à insulina. Os achados reforçam a complexa comunicação bidirecional do eixo intestino-hospedeiro, transcendendo o entendimento tradicional da obesidade como um simples desequilíbrio energético (Boulangé et al., 2023). A consolidação deste conhecimento, aliada ao rigor metodológico da busca, permite afirmar que a modulação microbiana representa uma das fronteiras mais promissoras para a terapêutica metabólica na próxima década, exigindo, contudo, maior precisão nas intervenções.

A principal contribuição dos estudos recentes reside na elucidação dos mecanismos moleculares que traduzem a disbiose em disfunção sistêmica. O mecanismo de inflamação metabólica de baixo grau, desencadeado pela endotoxemia resultante da translocação de Lipopolissacarídeo (LPS) através da barreira intestinal comprometida, emerge como o elo fisiopatológico mais robusto (Schelthauer et al., 2023).

Este processo inflamatório crônico, ao ativar vias como a do TLR4 e promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-6), interfere diretamente na sinalização intracelular da insulina (Fan; Pedersen, 2023). Portanto, a intervenção na integridade da barreira

intestinal e na modulação das espécies Gram-negativas produtoras de LPS pode representar um alvo terapêutico mais eficiente do que o simples foco na perda de peso.

A análise do papel dos Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) demonstra a complexidade da interação microbiota-hospedeiro, exigindo uma visão nuançada de seus efeitos. Embora sejam vitais para a homeostase intestinal e estimulem a secreção de hormônios anorexígenos como o GLP-1 e o PYY via receptores FFAR2/3, o excesso de acetato e propionato, característico de um microbioma com alta capacidade de extração energética, pode direcionar substratos para a lipogênese hepática, exacerbando a adiposidade e a RI (Scheithauer et al., 2023). Isso sugere que a mera quantificação de AGCC não é suficiente, sendo que a pesquisa futura deve se concentrar em equilibrar a proporção e a funcionalidade de espécies produtoras desses metabólitos para maximizar os efeitos benéficos do butirato e mitigar o acúmulo energético (Boulangé et al., 2023).

A discussão sobre o metabolismo microbiano se estende aos compostos como o N-óxido de Trimetilamina (TMAO) e a modulação dos Ácidos Biliares (ABs), sublinhando que a disbiose afeta múltiplos sistemas regulatórios. O aumento de TMAO, proveniente de dietas ricas em colina e carnitina e mediado pela microbiota, reforça a ligação entre a disfunção metabólica e o risco cardiovascular, uma comorbidade central na obesidade e RI (Fan; Pedersen, 2023).

4763

Ademais, a alteração no *pool* de ABs secundários, essenciais para a sinalização via receptores FXR e TGR5 (que regulam a gliconeogênese e a secreção de GLP-1), demonstra que a microbiota atua como um mestre regulador endócrino, impactando diretamente a sensibilidade à insulina a partir do lúmen intestinal (Jiang et al., 2024; Chang et al., 2024).

Em termos de implicações clínicas, a dieta se estabelece como a principal ferramenta moduladora, sendo o primeiro passo terapêutico validado. Intervenções dietéticas ricas em fibras fermentáveis, prebióticos naturais e polifenóis demonstraram ser eficazes em promover a eubiose e aumentar a abundância de bactérias protetoras, como *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii* (Amabebe et al., 2020; Vallianou et al., 2021). Este achado sustenta a ideia de que a manipulação do ambiente intestinal, através da otimização nutricional, é fundamental antes de se considerar intervenções mais invasivas ou específicas, validando a abordagem preventiva e nutricional como base do tratamento (Lone et al., 2018).

As terapias diretas, como o uso de probióticos e o Transplante de Microbiota Fecal (TMF), apresentam um enorme potencial, mas ainda enfrentam desafios de padronização. Enquanto o TMF demonstrou, em ensaios clínicos recentes, a capacidade de melhorar

transitoriamente a sensibilidade à insulina em pacientes com síndrome metabólica, a sustentabilidade e a permanência do microbioma do doador permanecem como grandes questões abertas (Zhang et al., 2023). A necessidade atual reside em avançar para o uso de probióticos de próxima geração (NGP) e pós-bióticos que contenham ou repliquem os metabólitos benéficos de bactérias chave, oferecendo um tratamento mais seguro, estável e personalizado para a disfunção metabólica.

Uma limitação crucial identificada nos estudos revisados é a persistente heterogeneidade metodológica, que dificulta a generalização dos achados. Variações nas técnicas de sequenciamento, diferenças nas populações de estudo (etnia, dieta basal, gravidade da doença) e a falta de padronização nas intervenções (doses e cepas probióticas) exigem cautela na interpretação causal dos resultados (Boulangé et al., 2023). Além disso, muitos mecanismos ainda são baseados em modelos animais, necessitando de validação em ensaios de coorte humana robustos e de longo prazo para consolidar a translação clínica (Fan; Pedersen, 2023).

Em conclusão, a pesquisa atual fornece um mapa molecular detalhado de como a disbiose age como um fator pró-obesogênico e insulinoresistente, principalmente por meio da inflamação sistêmica (LPS) e da desregulação metabólica (AGCC e ABs). O futuro da pesquisa exige um movimento de entender o que a microbiota é para entender o que ela faz, focando na metagenômica funcional e em ensaios clínicos com intervenções de precisão (Scheithauer et al., 2023). Somente assim a modulação da microbiota poderá se tornar uma estratégia de tratamento eficiente e clinicamente viável para combater a resistência à insulina e a obesidade.

4764

## 5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática confirmou que a disbiose da microbiota intestinal desempenha um papel causal e significativo na fisiopatologia da resistência à insulina (RI) e da obesidade, conforme demonstrado por uma vasta literatura científica publicada entre 2020 e 2025. O objetivo de revisar os mecanismos pelos quais essa comunidade microbiana influencia o metabolismo foi integralmente alcançado, identificando a inflamação metabólica de baixo grau induzida pela endotoxemia e a modulação dos metabólitos microbianos como as principais vias de comunicação entre o lúmen intestinal e os tecidos periféricos. A disbiose, caracterizada pela perda de diversidade e alteração da função metabólica, potencializa o acúmulo energético e sabota a sinalização da insulina, estabelecendo um ciclo vicioso que impulsiona as doenças metabólicas.

Em termos de implicações terapêuticas, a modulação da microbiota surge como uma estratégia de tratamento promissora, sendo a intervenção dietética com o aumento da ingestão de fibras e prebióticos a abordagem mais sustentável e fundamental. Embora o Transplante de Microbiota Fecal e o uso de probióticos específicos tenham mostrado resultados promissores na melhoria temporária da sensibilidade à insulina, a variabilidade dos resultados e a heterogeneidade metodológica exigem cautela. Portanto, o avanço da pesquisa deve se concentrar em ensaios clínicos robustos que visem a intervenção de precisão, focando não apenas na composição microbiana, mas em metabólitos e enzimas específicas para desenvolver terapias mais seguras, eficazes e personalizadas contra a obesidade e a resistência à insulina.

## REFERÊNCIAS

AMABEBE, E. et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. **British Journal of Nutrition**, v. 123, n. 10, p. 1–11, 2020.

BOULANGÉ, C. L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 10, p. 649–661, 2023.

CARVALHO, D.; FARIA, A.; LOUREIRO, H. Microbiota intestinal e obesidade infantil: uma revisão narrativa. **Brazilian Medical Students Journal**, v. 8, n. 11, p. 01–06, 2020.

4765

CHANG, Chao-Hui et al. Bile acid and its bidirectional interactions with gut microbiota: a review. **Critical Reviews in Microbiology**, Abingdon, v. 50, n. 5, p. 684–701, 2024.

FAN, Y.; PEDERSEN, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, p. 325–341, 2023.

GLORIA, E. et al. Gut Microbiota-Derived Metabolites and Host Energy Homeostasis. **Nutrients**, Basel, v. 15, n. 4, p. 1–18, 2025.

JIANG, Weiyi et al. The emerging role of the gut microbiota in bile acid metabolism and its impact on host health. **Annals of Hepatology**, Cidade do México, [s.v.], p. 15–20, 2024.

LAGE, D. G. L.; BRITO, G. A. P. de. A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistência à insulina. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 6, n. 31, p. 19–27, 2012.

LANE, Kenneth J. O’Riordan et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, v. 546, p. 111572, 2022.

LEE, Y. S. et al. Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 12, p. 2548-2559, 2017.

LONE, J. B. et al. Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. **Microbial Pathogenesis**, v. 124, p. 266-271, 2018.

MACHADO, T. et al. Qual é a influência da microbiota na obesidade e em seu quadro inflamatório? **SciELO Preprints**, 2022.

MILLION, M. et al. Correlation between body mass index and intestinal concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 11070-11075, 2006.

SCHEITHAUER, T. P. M. et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 1, p. 14-25, 2023.

VALLIANOU, Natalia G. et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes mellitus: from pathogenesis to management. **European Journal of Clinical Investigation**, Chichester, v. 51, n. 8, p. 1-10, 2021.

YANG, Weiyi et al. The interplay between gut microbiota and host metabolism in health and disease. **Current Opinion in Lipidology**, Philadelphia, v. 32, n. 5, p. 350-358, 2021.

ZHANG, Yun et al. Fecal microbiota transplantation in obesity metabolism: A meta analysis and systematic review. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v. 202, p. 110803, 2023.