

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E  
REABILITAÇÃO (PPGMHR)

**EFEITOS DO EIXO INTESTINO-MÚSCULO EM PACIENTES BARIÁTRICOS E  
IMPLICAÇÕES NA CAPACIDADE FÍSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Anápolis - GO

2025

FLÁVIA AUGUSTA DE CASTRO AZEREDO COUTINHO NASCIMENTO

**EFEITOS DO EIXO INTESTINO-MÚSCULO EM PACIENTES BARIÁTRICOS E  
IMPLICAÇÕES NA CAPACIDADE FÍSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Kelly da Palma

Anápolis - GO

2025



**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
**EFEITOS DO EIXO INTESTINO-MÚSCULO PARA PACIENTES BARIÁTRICOS E**  
**IMPLICAÇÕES NA CAPACIDADE FÍSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**  
**FLÁVIA AUGUSTA DE CASTRO AZEREDO COUTINHO NASCIMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação -PPGMHR da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Aprovado em 12 de novembro de 2025.


Linha de Pesquisa: Efeitos Agudos e Crônicos do Exercício Físico (BMH)

**Banca examinadora**

Documento assinado digitalmente  
 **RENATA KELLY DA PALMA**  
Data: 20/11/2025 17:06:25-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Profa. Dra. Renata Kelly da Palma

Documento assinado digitalmente  
 **RODRIGO FRANCO DE OLIVEIRA**  
Data: 20/11/2025 15:27:53-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Rodrigo Franco de Oliveira

Documento assinado digitalmente  
 **LAIS TONELLO**  
Data: 21/11/2025 08:21:50-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Laís Tonello



FLÁVIA AUGUSTA DE CASTRO AZEREDO COUTINHO NASCIMENTO

**EFEITOS DO EIXO INTESTINO-MÚSCULO EM PACIENTES BARIÁTRICOS E  
IMPLICAÇÕES NA CAPACIDADE FÍSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Kelly da Palma

Anápolis, 12 de novembro de 2025

**Banca Examinadora**

---

Profa. Dra. Renata Kelly da Palma  
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

---

Prof. Dr. Rodrigo Franco de Oliveira  
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

---

Prof. Dr. Iransé Oliveira Silva  
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

---

Profa. Dra. Laís Tonello  
Universidade de Gurupi - UnirG

## **Agradecimentos**

A Deus, fonte de toda sabedoria, força e inspiração. Sem sua presença constante em minha vida, esta jornada não teria sido possível. Em momentos de dúvidas e cansaço, encontrei n'Ele o ânimo necessário para continuar. A Ele minha eterna gratidão.

Aos meus amados pais, *in memoriam*, que, mesmo não estando mais fisicamente presentes, continuam sendo minha maior inspiração. A educação, os valores e o amor que recebi de vocês, me acompanham todos os dias e foram fundamentais para que eu chegasse aqui. Esta conquista é em grande parte, fruto do exemplo de vida que vocês me deixaram. Sei que estão ao lado de Deus, dedico este trabalho com todo meu carinho, gratidão e saudades eternas.

À minha família, meu marido Paulo, filhos Paula e Bruno, cuja dedicação, amor e apoio incondicional foram fundamentais em todas as etapas da minha vida. Vocês são meu alicerce e minha maior inspiração.

À minha orientadora, Doutora Renata Kelly da Palma, agradeço profundamente por sua paciência e orientação precisa. Seu apoio foi determinante para a concretização deste trabalho, e levo comigo não apenas o aprendizado acadêmico, mas também o exemplo de dedicação e excelência que você representa.

## Resumo

NASCIMENTO, FACAC. Efeitos do eixo intestino-músculo em pacientes bariátricos e implicações na capacidade física: uma revisão sistemática. Dissertação (Mestrado em Movimento Humano e Reabilitação) – UniEVANGÉLICA Universidade Evangélica de Goiás. Anápolis, 2025.

**Introdução:** A obesidade é um grande problema de saúde pública em todo o mundo e fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis sendo fortemente influenciada pela microbiota intestinal. É consequência de um balanço energético positivo, resultante da interação de fatores genéticos e não genéticos como fatores pessoais, ambientais, nutricionais e, por uma microbiota alterada. A terapia de escolha para o tratamento é a cirurgia bariátrica considerada uma intervenção eficaz para induzir perda de peso significativa, sustentável e melhora metabólica nesses pacientes, além de impactar na capacidade física. **Objetivo:** analisar os benefícios do eixo intestino-músculo e as alterações na composição e função da microbiota intestinal assim como as implicações na capacidade física de bariátricos. **Metodologia:** foi realizada uma busca nas bases de dados Pubmed/Medline, SciELO e Lilacs, a partir de uma revisão sistemática entre maio e agosto de 2025. Os estudos foram selecionados manualmente, entre 2015 e 2025 e focaram pacientes obesos graves, ambos os sexos, submetidos a cirurgia bariátrica e as alterações da microbiota que poderiam beneficiar a manutenção do peso perdido e as implicações na capacidade física. A revisão foi registrada no PROSPERO: CRD420251124652. **Resultados:** 19 estudos foram incluídos, os quais mostraram que o eixo intestino-músculo promove benefícios gerais em pacientes bariátricos, como perda de peso, diminuição da inflamação crônica de baixo grau e melhora da capacidade física. **Conclusão:** o eixo intestino-músculo promoveu perda de peso sustentável, melhorou a composição e função da microbiota intestinal e contribuiu para a melhora da capacidade funcional e bem-estar geral dos pacientes pós-bariátricos. **Palavras-Chaves:** Microbiota intestinal; Obesidade; Cirurgia bariátrica; Exercício físico; eixo intestino-músculo.

## **Abstract**

**Introduction:** Obesity is a major public health problem worldwide and a risk factor for chronic noncommunicable diseases, strongly influenced by the gut microbiota. It is a consequence of a positive energy balance resulting from the interaction of genetic and non-genetic factors, such as personal, environmental, and nutritional factors, and an altered microbiota. The treatment of choice is bariatric surgery, considered an effective intervention for inducing significant, sustainable weight loss and metabolic improvement in these patients, in addition to impacting physical capacity. **Objective:** To analyze the benefits of the gut-muscle axis and changes in the composition and function of the intestinal microbiota, as well as the implications for the physical capacity of bariatric patients. **Methodology:** A search was conducted in the Pubmed/Medline, SciELO, and Lilacs databases, based on a systematic review between May and August 2025. Studies were manually selected between 2015 and 2025 and focused on severely obese patients of both sexes undergoing bariatric surgery and the microbiota changes that could benefit weight maintenance and the implications for physical capacity. The review was registered with PROSPERO: CRD420251124652. **Results:** 19 studies were included, which showed that the gut-muscle axis promotes general benefits in bariatric patients, such as weight loss, decreased low-grade chronic inflammation, and improved physical capacity. **Conclusion:** the gut-muscle axis promoted sustainable weight loss, improved the composition and function of the intestinal microbiota, and contributed to improving the functional capacity and overall well-being of post-bariatric patients.

**Keywords:** Gut microbiota; Obesity; Bariatric surgery; Physical exercise; gut-muscle axis.

## SÚMARIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
2.1 OBESIDADE.....	13
2.2 MICROBIOTA INTESTINAL.....	17
2.2.1 Ácidos graxos de cadeia curta.....	24
2.2.2 Fisiologia da microbiota intestinal.....	26
2.2.3 Composição da microbiota intestinal na obesidade.....	27
2.2.4 Alterações dos filós após cirurgia bariátrica.....	30
2.3 CIRURGIA BARIÁTRICA.....	33
2.4 DIETA, MICROBIOTA INTESTINAL E EXERCÍCIO FÍSICO.....	38
2.5 CONEXÃO INTESTINO-MÚSCULO.....	45
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>56</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	56
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	56
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>57</b>
4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	57
4.2 TIPO DE DO ESTUDO, PARTICIPANTES E INTERVENÇÃO .....	58
4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	58
4.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	58
4.3 PROTOCOLO DO ESTUDO.....	59
4.4 EXTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS DADOS.....	59
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>60</b>
5.1 PESQUISA EM BANCO DE DADOS (Figura 1) .....	60
5.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUIDOS .....	61
5.3 DISCUSSÃO DOS ESTUDOS E ACHADOS RELEVANTES.....	61
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>74</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO I (Tabela 1) .....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO II (Tabela 2) .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO III.....</b>	<b>85</b>
<b>TABELA 3.1.....</b>	<b>86</b>
<b>TABELA 3.2.....</b>	<b>88</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

*WHO - World Health Organization*

OMS – Organização Mundial de Saúde

CB - Cirurgia Bariátrica

MI – Microbiota Intestinal

DCNT - doenças crônicas não transmissíveis

PC – Peso corporal

MG – Massa Gorda

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta

LPS – Lipopolissacarídeos

GLP-1 – Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1

PYY – Peptídeo YY

ABS – Ácidos Biliares Secundários

BGYR - Bypass Gástrico em Y de Roux

GV - Gastrectomia Vertical

EO - Estresse Oxidativo

EF – Exercício Físico

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio

GVL – Gastrectomia Vertical Laparoscópica

RGM - Riqueza gênica microbiana

SM – Síndrome Metabólica

ATP – Adenosina de Trifosfato

TA - Tecido Adiposo

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$

RI – Resistência à insulina

SGI – Sistema Gastrointestinal

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

SNC – Sistema Nervoso Central

SII - Síndrome do Intestino Irritável

GPCRs - receptores acoplados à proteína G

5-HT - 5-hidroxitriptamina

IMC - Índice de Massa Corporal

TAV - Tecido Adiposo Visceral

GALT – Tecido Linfoide associado ao intestino

SNE – Sistema Nervoso Entérico

CCK – Colecistocinina

PMH - Projeto Microbioma Humano

BGAL - Banda Gástrica Ajustável Laparoscópica

DBP - Desvio Biliopancreático

HIIT – Treinamento Intervalado de Alta Intensidade

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica complexa e de prevalência crescente, representando um dos maiores desafios de saúde pública global e um fator de risco significativo para doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como diabetes tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV) e vários tipos de câncer (1,2). A etiologia é multifatorial, envolvendo interações entre fatores genéticos e ambientais, nos quais a microbiota intestinal (MI) tem sido reconhecida como um elemento de grande impacto, modulando o balanço energético e o estado inflamatório do hospedeiro (2,8,9). As projeções indicam que, quase 3,3 bilhões de adultos poderão ser afetados até 2035 em comparação com 2,2 bilhões em 2020, refletindo um aumento de 42% em 2020 para mais de 54% até 2035.

No Brasil, dados do Ministério da Saúde, indicam que aproximadamente mais da metade da população adulta apresenta excesso de peso, sendo que 20% encontra-se em estado de obesidade (3). Para os jovens de 5 a 19 anos, o número aumenta de 22% com excesso de peso para mais de 39% até 2035. Os dados são alarmantes e com base nas tendências atuais, até 2035 mais de 750 milhões de crianças (com idade entre 5 e 19 anos) deverão viver com sobrepeso e obesidade, isso equivale a duas em cada cinco crianças globalmente, e cada vez mais pessoas morrerão prematuramente de obesidade ou de uma das doenças atribuíveis à obesidade (1).

Nesse cenário, a cirurgia bariátrica (CB) consolidou-se como a intervenção mais eficaz para a perda de peso sustentada e a remissão de comorbidades em pacientes com obesidade grave (4,5). Os benefícios metabólicos da cirurgia, não são atribuídos apenas à restrição calórica e à má absorção de nutrientes, mas também a profundas alterações na composição e funcionalidade da MI, que contribuem para a redução da inflamação e melhora do perfil metabólico (6,7). Contudo, apesar de seus notáveis benefícios, a CB está frequentemente associada a efeitos adversos importantes, como a perda acentuada de massa muscular, um fenômeno que pode comprometer a capacidade física, a qualidade de vida e a saúde a longo prazo dos pacientes (8,9,10).

A emergente conexão bidirecional entre a MI e o músculo esquelético, denominada "eixo intestino-músculo", surge como um mecanismo fundamental para compreender as alterações na massa muscular pós cirurgia (11). A MI pode regular a

homeostase do músculo esquelético através da produção de metabólitos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que influenciam a síntese proteica, na biogênese e função mitocondrial, na resposta inflamatória, bem como no armazenamento de glicogênio muscular melhorando o desempenho do exercício físico (EF) aeróbico e anaeróbico (12,13,15). Embora o exercício seja uma estratégia conhecida para atenuar e reverter a perda de massa muscular, os mecanismos moleculares que envolvem a participação da MI nesse processo permanecem pouco explorados (10,13). Apesar dos avanços na área, ainda existem lacunas críticas no conhecimento sobre como essas bactérias interagem entre si e com o hospedeiro, portanto, existe uma necessidade urgente de estudos futuros para explorar e compreender melhor a conexão do eixo intestino-músculo (28).

Diante do exposto, torna-se fundamental investigar e aprofundar a relação entre as alterações na MI induzidas pela CB e seus impactos na massa muscular e na capacidade física dos pacientes. Portanto, o objetivo desta pesquisa é elucidar o papel do eixo intestino-músculo em pacientes pós cirurgia, visando fornecer subsídios para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes que otimizem os resultados clínicos, preservem a funcionalidade e promovam longevidade com qualidade de vida nessa população, a partir de uma revisão sistemática de literatura.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

A presente revisão de literatura destacou como a MI influencia na capacidade física e no controle de peso em pacientes com obesidade grave submetidos à CB. Foram analisados os benefícios do eixo intestino-músculo na manutenção da perda de peso, melhora das comorbidades e suporte à prática de exercícios aeróbios e anaeróbios. Também foram abordadas as mudanças da MI após a CB e seu papel na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

### 2.1 OBESIDADE

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a crescente prevalência da obesidade na sociedade moderna a torna uma das principais preocupações de saúde pública (2). O relatório do Atlas Mundial da Obesidade 2022 estimou que a população obesa aumentaria até 1 milhão em todo o mundo até 2030, o que representa uma em cada cinco mulheres e um em cada sete homens (1).

Segundo Heiss CN, Olofsson LE. (7), sugerem que um perfil específico da MI pode afetar o desenvolvimento da obesidade em indivíduos normais e a obesidade já instalada, pode contribuir para moldar o perfil da MI existente, sendo considerada um fator ambiental que modula o balanço energético do hospedeiro, aumenta a capacidade do hospedeiro de extrair energia do alimento digerido e produz metabólitos e produtos microbianos, como AGCC, ABS e LPS, que atuam como moléculas sinalizadoras ligando-se a receptores no intestino e em outros órgãos metabolicamente ativos. Esses sinais levam a mudanças no apetite, alterações na motilidade intestinal, na absorção e armazenamento de energia e também no gasto de energia, o que resulta em um balanço energético positivo e consequente ganho de peso.

Estudo de Debédát J, Clément K, Aron-Wisnewsky J, (5,8), mostrou que durante a obesidade, a MI apresenta características distintas, como baixa riqueza de genes microbianos e alterações composicionais e funcionais (denominadas disbiose), que têm sido associadas a inflamação crônica de baixo grau, aumento do PC e da MG, bem como DM2. A obesidade está relacionada tanto à menor diversidade da MI quanto à menor riqueza gênica microbiana (RGM), com possível diminuição da razão *Firmicutes-Bacteroidetes*.

Curiosamente, as alterações na MI pós CB estão sendo propostas atualmente como um dos muitos mecanismos que explicam os resultados clínicos benéficos da CB, pois, permite o resgate parcial da disbiose observada na obesidade. Algumas das modificações da MI pós CB em termos de composição de bactérias e funções, estão ligadas aos resultados benéficos da CB, como perda de peso sustentável e melhorias metabólicas. No entanto, as alterações na MI pós CB apresentam grande variabilidade de um paciente para outro (5,14).

O microbioma intestinal é cada vez mais reconhecido como regulador-chave da fisiologia e fisiopatologia do hospedeiro e desempenha um papel vital na saúde e na doença (7). É um importante influenciador na regulação do trato digestivo, e indivíduos obesos com comorbidades apresentam alterações importantes com um estado normal de desequilíbrio, gerando disbiose e proliferação de espécies bacterianas que favorecem o surgimento de novas doenças (5).

A cirurgia metabólica, é o tratamento mais eficaz para a obesidade grave e comorbidades associadas, uma vez que provou atingir com sucesso uma redução significativa e sustentada do PC, além de melhorar várias comorbidades. Os pacientes submetidos à CB apresentam melhora do desequilíbrio da MI bem como reversibilidade de suas comorbidades, aumentando sua expectativa de vida. Essa grande mudança populacional bacteriana observada em indivíduos pós CB pode refletir o duplo impacto da alteração intestinal causada pelo procedimento cirúrgico e as consequentes mudanças na ingestão e digestão de alimentos (5).

Segundo Van Hul M *et al.* (8), a obesidade é causada por uma diferença de longo prazo entre a ingestão e o gasto energético — um desequilíbrio que aparentemente é facilmente restaurado pelo aumento da atividade física e pela redução do consumo calórico. A ingestão e o gasto energéticos, e por extensão o PC, são regulados por mecanismos hormonais, neurais e metabólicos complexos que estão sob a influência de muitos fatores ambientais e respostas internas. Somando-se a essa complexidade, os microrganismos que compõem a MI exercem efeitos diretos no metabolismo dos alimentos, além de exercer uma miscelânea de efeitos protetores, estruturais e metabólicos tanto no meio intestinal quanto nos tecidos periféricos, afetando assim o PC por meio da modulação do metabolismo, do apetite e dos sistemas hormonal e imunológico (8,9).

Estudo de Zambrano AK, *et al.* (9), enfatizou o papel da MI no manejo da obesidade e dos distúrbios metabólicos associados. As alterações observadas na

composição MI após procedimentos bariátricos, como o BGYR e a GV, destacam o potencial da modulação da MI como estratégia terapêutica para aprimorar os resultados cirúrgicos. Essas alterações, incluindo mudanças na diversidade e abundância microbianas, têm sido associadas a melhorias na homeostase da glicose, no metabolismo lipídico e na inflamação crônica de baixo grau, fatores cruciais para alcançar a remissão da obesidade, DM2 e da SM. Compreender a complexa interação entre a MI, as intervenções cirúrgicas e os resultados de saúde metabólica é essencial para otimizar e desenvolver intervenções direcionadas para aumentar a eficácia da CB. Pesquisas adicionais sobre a modulação da MI, são promissoras para melhorar a segurança e o sucesso a longo prazo dos procedimentos bariátricos, oferecendo, em última análise, esperança para indivíduos que lutam contra a obesidade e complicações associadas.

O microbioma intestinal desempenha um papel crucial na extração de energia da dieta e sintetiza metabólitos que funcionam como moléculas de sinalização, que regulam os eixos neuro imuno inflamatórios, ligando o intestino a outros sistemas orgânicos. Os seres humanos não possuem as enzimas necessárias para digerir carboidratos complexos e dependem da MI para digerir as fibras alimentares e amido, gerando monossacarídeos e AGCC por meio da hidrólise e fermentação de componentes alimentares não digeridos. Os AGCCs, incluindo butirato, propionato e acetato, fornecem cerca de 10% das necessidades calóricas do corpo humano e 70% do trifosfato de adenosina (ATP) produzido no cólon (12).

Uma composição ideal da MI, é capaz de modular o sistema imunológico e contribuir para a redução do estresse oxidativo (EO), reduzindo marcadores inflamatórios e a produção de EROS, o que pode atenuar os danos às macromoléculas e o dano muscular. Consequentemente, uma MI saudável pode ter efeito benéfico no desempenho aeróbico e anaeróbico. O fenômeno do eixo intestino-músculo deve ser continuamente explorado para a manutenção da função, não apenas em atletas (13).

Estudo de Katarzyna Przewłócka *et al.* (13), mostrou que algumas cepas bacterianas têm propriedades antioxidantes por meio de vários mecanismos. Isso inclui a expressão de enzimas antioxidantes, modulação da inflamação causada por citocinas pró-inflamatórias ou presença de patógenos e regulação do metabolismo por meio de maior absorção de antioxidantes. Espécies bacterianas como *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus*

*fermentum*, *Lactobacillus Lactis* e *Streptococcus thermophilus* são capazes de aumentar a atividade da enzima antioxidante Superóxido Dismutase (SOD). Os gêneros *Lactobacillus*, *Lactococcus* e *Bifidobacterium* demonstraram elevar os níveis de glutathiona intestinal, que desempenha um papel crucial na eliminação do radical hidroxila (OH\*), diminuindo a inflamação sistêmica.

Existe uma forte ligação entre inflamação e obesidade. A associação entre obesidade e inflamação crônica de baixo grau, conhecida como meta-inflamação, é bem documentada. Conseqüentemente, há um interesse crescente no desenvolvimento de estratégias para prevenir o surgimento e a progressão de doenças relacionadas à obesidade. Adilah FA *et al.* (15), mostraram que os pacientes bariátricos apresentavam níveis significativamente elevados de receptor de reconhecimento de padrões moleculares (sCD14 sCD163) em comparação aos controles saudáveis, sugerindo um estado inflamatório aumentado. Os níveis de sCD14 e sCD163, proteínas solúveis de reconhecimento de LPS (um componente da membrana de bactérias Gram-negativas associados a patógenos) foram associados ao comprometimento vascular induzido pela obesidade e também estão associados indiretamente ao microbioma intestinal por meio da translocação dos LPS, que desempenham um papel significativo no processo inflamatório e podem ser fatores desencadeantes da RI, DM2, obesidade e doenças relacionadas (15).

Em indivíduos obesos, o acúmulo excessivo de gordura subcutânea e/ou abdominal induz inflamação e disfunção do TA, incluindo hipóxia, hipertrofia de adipócitos e aumento de morte celular. O TA é o principal depósito de armazenamento de gordura e o maior órgão endócrino, regulando vários processos fisiológicos e patológicos pela secreção sistêmica de adipocinas e citocinas pró e anti-inflamatórias, incluindo leptina, adiponectina, resistina, visfatina, omentina e quemerina, entre outras (16,17,18).

Segundo Maqoud F., Calabrese F. M. *et al.* (17), o aumento do IMC decorrente da hiperplasia e hipertrofia do TAV eleva o risco de comorbidades ao aumentar a pressão intra-abdominal e a liberação de citocinas inflamatórias, promovendo um estado pró-inflamatório e EO que culmina em inflamação sistêmica de baixo grau; essa inflamação, cada vez mais reconhecida como central na disfunção metabólica e gastrointestinal (GI) relacionada à obesidade, é agravada pela perda da integridade intestinal — marcada pela ruptura de junções estreitas como ZO-1, ocludina e claudina — que aumenta a permeabilidade intestinal, facilita

a translocação de agentes pró-inflamatórios e microrganismos para a circulação, ativa respostas imunológicas locais e sistêmicas e, apesar de amplamente associada à obesidade, ainda possui mecanismos pouco compreendidos, dificultando intervenções preventivas e terapêuticas eficazes.

Estudo de Bagheri S, Zolghadri S, Stanek A. (18), mostrou que existe uma relação entre distúrbios metabólicos, como a obesidade e a composição da MI. Além disso, a inflamação é considerada uma força motriz na conexão obesidade-microbiota. A disfunção do TA promove um microambiente no qual os adipócitos começam a secretar citocinas pró-inflamatórias, incluindo Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). A MCP-1 e outras quimiocinas produzidas por adipócitos e células imunes promovem o aumento da infiltração de monócitos circulantes e outras células imunes inatas e adaptativas no TA. A secreção de citocinas anti-inflamatórias e protetoras é interrompida em pessoas obesas, enquanto a secreção de citocinas inflamatórias e adipocinas, que atuam sistemicamente ou localmente para induzir resistência periférica à insulina, é iniciada.

Uma "microbiota obesa" afeta indiretamente a expressão gênica hipotalâmica e promove excessos, aumentando a inflamação sistêmica e a ativação microglial, afetando a atividade do nervo vago. A inflamação do TA estimulará a angiogênese, que é um evento crítico na remodelação tecidual e no desenvolvimento da obesidade. Ao elevar as citocinas inflamatórias em circulação, o gasto energético é promovido sistemicamente. A resposta inflamatória também induz RI e hiperglicemia, assim, a regulação da inflamação é vital para o controle da obesidade e suas complicações (18).

## 2.2 MICROBIOTA INTESTINAL

O ambiente microbiano intestinal foi recentemente reconhecido como um importante fator para o desenvolvimento de doenças metabólicas, sendo considerado um órgão endócrino envolvido na manutenção da homeostase energética e da imunidade do hospedeiro, cujas diversas funções podem sofrer alterações se não forem nutridos corretamente. Suas principais atividades estão relacionadas ao sistema imunológico, auxiliando na barreira intestinal,

metabolismo, absorção de nutrientes, síntese de vitaminas, defesa contra patógenos e na desidroxilação do ácido biliar (7).

Esse ambiente humano abriga uma comunidade complexa e dinâmica de microrganismos, conhecida como MI, que consiste em mais de  $10^{14}$  microrganismos vivos, incluindo bactérias, fungos, arqueas e vírus, coexistindo com o corpo humano em um estado de eubiose (equilíbrio) ou disbiose (desequilíbrio). A colonização do TGI pela microbiota é um processo complexo que começa antes do nascimento, sendo completada e estabilizada no adulto, embora seja sempre influenciada por fatores como nutrição, estilo de vida, EF, doenças, medicamentos, antibióticos e idade avançada (12).

Federica Saponaro *et al.* (16), mostraram que a eubiose refere-se a um estado de equilíbrio microbiano, onde a MI produz metabólitos que exercem efeitos benéficos para a saúde humana. Além disso, fornece uma linha defensiva contra bactérias potencialmente patogênicas, competindo por locais de fixação na borda em escova dos enterócitos. Promove a função intestinal adequada na digestão e absorção da dieta, mantém a integridade da barreira intestinal e contribui para a homeostase metabólica. A MI desempenha um papel fundamental na produção de vitaminas (vitamina K, complexo B e ácido fólico), metabólitos importantes para o metabolismo energético e da glicose, AGCC, sintetizando aminoácidos, neurotransmissores e regulando conexões cruciais, como o eixo intestino-cérebro e o eixo intestino-músculo.

A disbiose é um desequilíbrio da MI caracterizado pela redução de diversidade microbiana, perda de bactérias benéficas ou proliferação de espécies nocivas, desencadeado por fatores do hospedeiro (genética, estilo de vida, infecções, inflamação) ou externos (dieta, antibióticos, higiene), prejudicando funções corporais e contribuindo para doenças intestinais, distúrbios metabólicos e alterações do SNC; além disso, pode modificar a produção de peptídeos da saciedade, aumentando a ingestão alimentar e a extração de energia dos alimentos, favorecendo obesidade, SM e DM2, sendo que indivíduos obesos frequentemente apresentam maior proporção de Firmicutes e menor de Bacteroidetes (14,16).

O SGI constitui a maior área de superfície do corpo humano e está exposto de forma única a fatores ambientais, como dieta, antibióticos, patógenos e outros hábitos de vida, como atividade física. A MI humana consiste em aproximadamente 100 trilhões de células, o que é 10 vezes o número de células humanas. Existe em

uma relação amplamente simbiótica com seus hospedeiros humanos, carregando pelo menos 150 vezes mais genes do que o genoma humano. A densidade e a composição do MI aumentam do intestino superior para o inferior, com a maior diversidade encontrada no cólon (12).

A composição dessas comunidades microbianas varia em diferentes locais do corpo e é influenciada por vários fatores, incluindo genética do hospedeiro, idade, sexo, peso, dieta, sistema imunológico, concentração de oxigênio, diferenças extremas de pH, ácidos biliares, tempo de trânsito gastrointestinal, produção de muco, estados de doença, medicamentos, probióticos, certas cirurgias como BGYR e fatores ambientais. O cólon, com seu alto tempo de trânsito, pH favorável, baixa renovação celular e potencial redox, é particularmente propício à proliferação bacteriana. A MI humano saudável compreende mais de 1000 espécies bacterianas, predominantemente de seis filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* (12).

Com base em análises moleculares, a maioria das bactérias detectadas em amostras fecais de voluntários humanos saudáveis pertence a dois filos, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. O filo *Bacteroidetes* gram-negativo inclui os gêneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides* e *Alistipes*, enquanto o *Firmicutes* gram-positivo inclui espécies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* e *Eubacterium hallii*. Em menor extensão, encontramos microorganismos como *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* e *Euryarchaeota*. Devido à maior concentração de oxigênio no intestino delgado do que no cólon, o intestino delgado superior é dominado por micróbios anaeróbicos facultativos e aero tolerantes, enquanto o cólon é dominado por micróbios estritamente anaeróbicos, apresentando diversas funções fisiológicas e bioquímicas no corpo humano (14,15,16).

O MI exerce papel central no metabolismo dos nutrientes, fermentando carboidratos, proteínas e gorduras não digeridos no cólon e gerando metabólitos como os AGCCs, gases e compostos bioativos que influenciam o apetite, o balanço energético e a homeostase glicêmica. Segundo Pillai SS *et al.* (14), os AGCCs (butirato, propionato e acetato) não apenas fornecem energia ao hospedeiro, como também sustentam a integridade da barreira intestinal. Especialmente o butirato, que nutre colonócitos, favorece proteínas de junção estreita e a produção de mucina, prevenindo a translocação bacteriana prejudicial e a inflamação mediada por LPS,

enquanto propionato e acetato participam da gliconeogênese e lipogênese intestinal e hepática, sendo que butirato e propionato ainda estimulam a gliconeogênese intestinal e contribuem para a proteção contra diabetes e obesidade ao modularem positivamente vias glicometabólicas.

Os AGCCs também regulam a expressão e a ação de hormônios anorexígenos como o GLP-1 e PYY por meio da ativação de receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Atuam como moléculas de sinalização, ligando-se aos receptores GPR43 e GPR41 (19,20). O receptor GPR43 é expresso principalmente em células imunes e adipócitos, e foi sugerido que a ativação do GPR43 mediada por AGCCs desempenha um papel importante na homeostase energética. No TA suprime a sinalização da insulina e diminui o armazenamento de lipídios nos adipócitos, bem como aumenta a oxidação de lipídios em outros tecidos, resultando em aumento do gasto energético, aumento do tempo de trânsito intestinal e saciedade e reduzindo a ingestão de alimentos. Em conjunto, a MI produz AGCCs que atuam como moléculas de sinalização modulando a secreção de GLP-1, PYY e leptina, e afetam a motilidade intestinal e o tempo de trânsito intestinal, bem como o armazenamento de gordura no TA (14,15, 20).

Além do receptor GPR43, os AGCCs também atuam no receptor GPR41, que é altamente expresso no TA, bem como em um subconjunto de células enteroendócrinas no epitélio intestinal, liberando PYY e leptina. O PYY inibe a motilidade intestinal, apresentando trânsito intestinal mais rápido, extraindo menos calorias de uma dieta rica em polissacarídeos e excretam mais AGCC, resultando no fenótipo magro. Em conjunto, esses achados sugerem que os AGCCs produzidos por microrganismos atuam tanto no GPR43 quanto no GPR41 e, portanto, desempenham papéis importantes na regulação da homeostase energética. Em conjunto, a MI produz AGCCs que atuam como moléculas de sinalização e, portanto, modulam a secreção de GLP-1, PYY e leptina, e afetam a motilidade intestinal e o tempo de trânsito intestinal, bem como o armazenamento de gordura no TA (20,21).

A MI desempenha um papel crucial na extração de energia da dieta e sintetiza metabólitos que funcionam como moléculas de sinalização, que regulam os eixos neuro-imuno-inflamatórios, ligando o intestino a outros sistemas orgânicos. Os humanos não possuem as enzimas necessárias para digerir carboidratos complexos e dependem da MI para digerir componentes dietéticos complexos, como fibra

alimentar e amido, gerando monossacarídeos e AGCC por meio da hidrólise e fermentação de componentes alimentares não digeridos (14).

A disbiose intestinal pode alterar a produção de peptídeos gastrointestinais relacionados à saciedade, resultando em um aumento da ingestão alimentar e consequente ganho de peso. Em pessoas obesas, essa disbiose parece estar relacionada ao aumento do filo *Firmicutes*, do gênero *Clostridium*, e das espécies *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides*, *Lactobacillus reuteri*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium histolyticum* e *Staphylococcus aureus*. Por outro lado, certas espécies bacterianas intestinais, como *Enterococcus*, *Akkermansia muciniphila* e *F. prausnitzii*, demonstraram estar associadas a um perfil metabólico e inflamatório favorável. Certas espécies bacterianas liberam subprodutos úteis do metabolismo. Por exemplo, *Enterococcus*, que, por meio da fermentação da fibra alimentar, libera AGCCs que conferem benefícios metabólicos, além de contribuir com cerca de 10% da ingestão energética em humanos e, 70% do trifosfato de adenosina (ATP) produzido no cólon, portanto, podem contribuir potencialmente para o ganho de peso (22).

Evidências emergentes ligaram o MI à obesidade humana. Ruixin Liu., *et al.* (23), identificaram espécies microbianas intestinais distintas associadas à obesidade e ligadas a alterações nos metabólitos circulantes como a abundância de *Bacteroidetes thetaiotaomicron*, um comensal fermentador de glutamato, que foi marcadamente diminuído em indivíduos obesos e inversamente correlacionada com a concentração sérica de glutamato. A intervenção para perda de peso por CB reverteu parcialmente as alterações microbianas e metabólicas associadas à obesidade, incluindo a diminuição da abundância de *B. thetaiotaomicron* e a concentração sérica elevada de glutamato. Tais descobertas identificaram ligações até então desconhecidas entre alterações na MI, aminoácidos circulantes e obesidade, sugerindo que pode ser possível intervir na obesidade visando a MI.

O intestino é a interface mais extensa entre o corpo interno e o ambiente externo. A manutenção de uma barreira intestinal estável é crucial para impedir a entrada de substâncias luminais e patógenos no ambiente interno. A homeostase intestinal, que é o estado saudável e equilibrado do intestino, é determinada pelo epitélio intestinal, pelo microbioma e pelo sistema imunológico do hospedeiro. A barreira intestinal é um sistema dinâmico influenciado pela composição da MI e pela atividade das conexões intercelulares, regulado por hormônios, componentes da

dieta, mediadores inflamatórios e pelo sistema nervoso entérico (SNE). Parece ser importante otimizar a composição da MI, que é capaz de modular o sistema imunológico e reduzir o EO (13, 14).

Segundo Federica Saponaro, *et al.* (16), em condições fisiológicas, a barreira intestinal deve garantir o equilíbrio adequado entre a permeabilidade seletiva dos nutrientes da dieta do lúmen intestinal para a circulação sistêmica e o ambiente interno, e a proteção do organismo contra a penetração de patógenos e componentes nocivos do ambiente externo. Portanto, a violação da integridade da barreira intestinal e seu funcionamento inadequado podem resultar na passagem descontrolada de componentes bacterianos, produtos do metabolismo bacteriano e substâncias nocivas, levando à inflamação sistêmica.

A obesidade também é caracterizada por uma resposta de ABs pós-prandiais alterada. A MI metaboliza AB primários (ácido quenodesoxicólico e o ácido cólico) em AB secundários. Os ácidos biliares primários são produzidos a partir do colesterol nos hepatócitos (fígado) e são secretados e liberados no duodeno após uma refeição para facilitar a absorção de lipídeos e vitaminas lipossolúveis. Recentemente, os ABs foram reconhecidos como importantes moléculas de sinalização que regulam vários processos metabólicos, incluindo glicose, lipídios e homeostase energética. No intestino, os ABs atuam como surfactantes, facilitando a ação das lipases na gordura digerida e aumentando a absorção de gordura. Quando os AB primários são secretados no lúmen intestinal, os microrganismos intestinais podem metabolizá-los por meio de desconjugação, desidrogenação, di-hidroxilação e epimerização (8).

Estudo de Wei M, Huang F., *et al.* (58), mostrou a estreita ligação entre os ABs e o estado metabólico e que uma sinalização desregulada de AB mediada pela MI contribui para a suscetibilidade à obesidade, sugerindo que a modulação de ABs pode ser uma estratégia promissora para o tratamento da obesidade (58,60). A CB, em particular BGYR, normaliza essa resposta, levando a um aumento de ABs pós-prandiais que pode ser justificado pela entrega acelerada ao intestino distal, onde os ABs são absorvidos (25, 65).

Os efeitos metabólicos e a regulação do metabolismo pelos ABs são mediados principalmente pela ativação de dois receptores: receptor Farnesoide X (FXR) envolvido na regulação da síntese de AB e receptor acoplado à proteína G de membrana 5 (TGR5). A ativação do receptor TGR5 nas células enteroendócrinas

aumenta a liberação do hormônio incretina, GLP-1, conhecido por seus efeitos antidiabéticos por modular a homeostase da glicose, o metabolismo energético e a síntese, conjugação e transporte de AB. Além disso, o receptor TGR5 também é expresso no músculo humano e no tecido adiposo marrom (TAM), levando a um aumento do gasto energético muscular e atenuar a obesidade induzida pela dieta por meio da conversão de tiroxina inativa (T4) em hormônio tireoidiano ativo (T3), contribuindo para aumentar a sensibilidade à insulina. O TGR5 também é expresso em macrófagos, a deleção de TGR5 em macrófagos contribui para a inflamação e obesidade induzida pela dieta (58,60). Ao contrário, quando a ação enzimática da MI é alterada, a composição do AB o faz, facilitando a absorção de gordura e causando obesidade e comorbidades associadas (34).

A MI pode ser direcionada para melhorar doenças metabólicas como a obesidade, impactando na qualidade de vida dos pacientes, pois estão associadas a alterações na composição da MI em humanos. Ho-Kyoung Lee *et al.* (30) encontraram um aumento na proporção de *Firmicutes* para *Bacteroides* em humanos obesos em comparação com controles magros, diminuição da diversidade filogenética e um número reduzido de genes bacterianos presentes em indivíduos obesos em comparação com magros. Além disso, a baixa RGM se correlaciona com outros parâmetros metabólicos, como insulina sérica, RI, níveis de ácidos graxos livres e triglicerídeos no plasma (30).

O metabolismo de algumas bactérias pode facilitar a extração de calorias da dieta, aumentar a deposição de gordura no TA, exacerbar os processos inflamatórios hepáticos e fornecer energia e nutrientes para o crescimento e proliferação microbiana. Vários genes microbianos envolvidos no metabolismo humano são enriquecidos ou esgotados no intestino de humanos obesos. Pessoas obesas tendem a ter uma proporção maior de genes que codificam funções de transporte de membrana e estão envolvidos na produção de butirato, enquanto os genes relacionados ao metabolismo ou transcrição de cofatores, vitaminas e nucleotídeos são mais frequentemente esgotados (29).

Segundo Christina N Heiss, Louise E Olofsson. (7), a MI pode modular processos importantes na regulação do balanço energético. A dieta afeta fortemente a composição da MI e determina quais metabólitos são produzidos. Esses metabólitos incluem AGCC e ABs, que, por sua vez, podem se ligar a seus receptores e, assim, ativar vias de sinalização específicas no hospedeiro. Eles

também podem regular a secreção de hormônios como GLP-1, PYY e leptina, que exercem seus efeitos no cérebro por meio da circulação ou pela ligação aos nervos aferentes vagais. A MI também pode modular o metabolismo do hospedeiro por produtos microbianos, incluindo LPS, que causa inflamação crônica de baixo grau, e pode afetar diretamente a atividade neuronal da POMC, uma molécula chave no sistema melanocortina central, que desempenha um papel crucial no controle da ingestão de alimentos e no gasto energético no hipotálamo. A MI também tem efeitos profundos na função da barreira intestinal, no sistema imunológico e na resposta imune. Juntos, esses sinais afetam a ingestão alimentar, a motilidade intestinal, a absorção de nutrientes e a utilização e o gasto de energia (7).

Matilde Vaz, Sofia S Pereira, Mariana P Monteiro. (25), descreveu outra molécula de sinalização importante que é a 5-hidroxitriptamina (5-HT), também conhecida como serotonina, que é produzida por microrganismos e células enteroendócrinas no intestino. Aproximadamente 90% dos receptores para 5-HT do corpo são expressos nas células enterocromafins no intestino, onde regula o movimento intestinal, sendo liberada das células mediante pressão intraluminal, levando à ativação dos receptores e ao movimento peristáltico. A 5-HT derivada do intestino também demonstrou ser importante para a adaptação induzida pelo jejum, promovendo a lipólise no TA e a gliconeogênese no fígado, aumentando assim a disponibilidade de energia para outros órgãos do corpo. Portanto, a MI afeta os níveis de 5-HT, que, por sua vez, regulam funções importantes, como a motilidade intestinal e a lipólise e gliconeogênese induzidas pelo jejum. A serotonina, uma molécula derivada do aminoácido triptofano, e seus metabólitos também foram propostos como impressões digitais moleculares da resposta à perda de peso pós CB. Um perfil pré-operatório com níveis mais baixos de serotonina e relação serotonina/5-hidroxitriptofano (5-HT<sub>trp</sub>), e níveis mais altos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) e relação 5-HIAA/serotonina, foi identificado em pacientes com maior perda de peso em 3 e 6 meses após a GV (25).

### 2.2.1 Ácidos graxos de cadeia curta

Os AGCC referem-se a ácidos alifáticos saturados compostos de um a seis átomos de carbono, mais notavelmente os ácidos acético, propiônico, butírico e fórmico, bem como suas respectivas formas isoméricas. Eles são os principais produtos da fermentação da fibra alimentar pela MI no cólon, com produção diária

estimada em 500-600 mmol dependendo da ingestão de fibras. Os ácidos acético, propiônico e butírico constituem aproximadamente 95% do total de AGCCs, enquanto os ácidos fórmico, valérico e capríco estão presentes em quantidades menores (26).

Após a síntese no lúmen intestinal, os AGCCs são absorvidos pelas células epiteliais intestinais e dentro das células epiteliais, os AGCCs entram no ciclo do ácido tricarbóxico para gerar ATP, mantendo a integridade epitelial. Os AGCCs não metabolizados chegam ao fígado pela circulação portal, contribuindo para a gliconeogênese, enquanto uma parte entra na circulação sistêmica para influenciar os tecidos periféricos (19, 26).

Estudo de Fã Shi, Jun Chen. (26), demonstrou que além de manter a homeostase intestinal e promover a absorção de nutrientes, os AGCC desempenham papéis importantes na regulação do metabolismo energético e da função imunológica. Eles ativam os receptores acoplados à proteína G (GPRs), especialmente o GPR41 (receptor de ácido graxo livre 3, FFAR3) e o GPR43 (receptor de ácido graxo livre 3, FFAR2), que são amplamente expressos em vários tecidos. A ativação desses receptores modula as respostas imunológicas promovendo a diferenciação das células imunológicas e aumentando a defesa do hospedeiro. Além disso, os AGCC melhoram o metabolismo da glicose e dos lipídios, aumentam a tolerância à glicose e aumentam a sensibilidade à insulina. De particular interesse, evidências emergentes sugerem que os AGCC podem modular a via de sinalização do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), ressaltando ainda mais seu envolvimento na regulação metabólica sistêmica e destacando seu potencial como alvos terapêuticos (26).

O acetato está envolvido na produção de energia, na síntese de lipídios e na acetilação de proteínas. Isso está de acordo com nossa coorte obesa tendo um IMC significativamente maior, exigindo assim mais produção de energia e síntese de lipídios, sugerindo o papel para o acetato no desenvolvimento da obesidade e da SM. A MI afeta o metabolismo energético do hospedeiro por meio de seus produtos microbianos e metabólitos. Existe uma forte ligação entre a dieta, a MI e os efeitos no metabolismo do hospedeiro. Certos componentes da dieta favorecerão alguns micróbios, mas não outros, e a dieta, portanto, influenciará fortemente a composição da MI. Além disso, a composição da dieta também determinará quais metabólitos são produzidos pela microbiota intestinal (7).

### 2.2.2 Fisiologia da microbiota intestinal

A MI consiste em microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, com o número estimado excedendo  $10^{14}$  células. O tamanho do genoma da microbiota excede o genoma humano em 150 vezes, que abrange cerca de 10 vezes mais células bacterianas do que todas as células humanas (16,17,18). A biodiversidade e a composição geral da MI desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase normal dentro do corpo humano. As bactérias são a população mais abundante da MI, com mais de 1000 espécies bacterianas diferentes sendo observadas, consiste principalmente em quatro filios: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* (13).

A maior parte dos 10 a 100 trilhões de microrganismos do TGI habita o cólon, onde mais de 90% pertencem aos filios *Bacteroidetes* e *Firmicutes*; o número de bactérias aumenta progressivamente do estômago para o intestino grosso, que concentra mais de 70% de todos os microrganismos do corpo, sendo que o estômago contém cerca de  $10^1$  células microbianas por grama de conteúdo, o duodeno cerca de  $10^3$  células; o jejuno  $10^4$  células; o íleo  $10^7$  células; e os dois juntos,  $10^{12}$  células microbianas por grama de conteúdo. Um desequilíbrio entre esses filios pode alterar o ambiente microecológico e favorecer doenças. Esses microrganismos metabolizam polissacarídeos não digeríveis, produzem vitaminas, influenciam o desenvolvimento do epitélio intestinal e do sistema imunológico e, integrados ao hospedeiro como um “superorganismo”, regulam o catabolismo, a síntese de vitaminas e aminoácidos, a desintoxicação, a atividade mitocondrial, a função imunológica e até processos relacionados ao sistema nervoso central e ao envelhecimento (12,13).

A maioria das espécies é anaeróbica. As bactérias pertencentes aos filios *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Cyanobacteria* estão amplamente disseminadas nas populações humanas, mas em abundância muito menor. Embora controversa, a proporção de *Firmicutes-Bacteroidetes* tem sido investigada e associada à predisposição de doenças. Além disso, a baixa abundância do filo *Proteobacteria* associada a uma alta quantidade dos gêneros *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus* tem sido associada a uma MI saudável, importante para uma relação de simbiose com o hospedeiro (15,16).

### 2.2.3 Composição da microbiota intestinal humana na obesidade/disbiose

Estudo de Muscogiuri G., *et al.* (59), demonstrou os mecanismos propostos pelos quais a MI pode contribuir para a patogênese da obesidade e das doenças metabólicas relacionadas incluem: (a) uma alta abundância de bactérias que fermentam carboidratos, levando ao aumento das taxas de biossíntese de AGCC, fornecendo uma fonte extra de energia para o hospedeiro, que é eventualmente armazenada como lipídios ou glicose; (b) aumento da permeabilidade intestinal aos LPS, resultando em níveis elevados de LPS sistêmico que agravam a inflamação de baixo grau e a RI; (c) aumento da atividade do sistema endocanabinoide intestinal, fornecendo informações cruciais sobre o potencial papel causador da MI no desenvolvimento da obesidade e distúrbios relacionados à obesidade (59).

Vanessa Palmas *et al.* (27), caracterizaram as assinaturas distintas da MI de pacientes com sobrepeso/obesidade e controles com peso normal, ambos de origem italiana. A composição bacteriana fecal de 46 pacientes com sobrepeso/obesidade (IMC =  $36,6 \pm 6,0$ ) foi analisada e comparada à de 46 indivíduos com peso normal (IMC =  $21,6 \pm 2,1$ ), pareados por sexo, idade e tabagismo. A comunidade microbiana intestinal de pacientes com obesidade exibiu uma diminuição significativa na abundância relativa de vários táxons de *Bacteroidetes* (ou seja, *Flavobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Sphingobacteriaceae*, *Flavobacterium*, *Rikenella spp.*, *Pedobacter spp.*, *Parabacteroides spp.*, *Bacteroides spp.*), quando comparado aos pacientes com peso normal; em vez disso, vários táxons de *Firmicutes* foram significativamente aumentados nos mesmos indivíduos (*Lachnospiraceae*, *Gemellaceae*, *Paenibacillaceae*, *Streptococcaceae*, *Thermicanaceae*, *Gemella*, *Mitsuokella*, *Streptococcus*, *Acidaminococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Megamonas spp.*, *Streptococcus*, *Thermicanus*, *Megasphaera spp.* e *Veillonella spp.*).

A análise de correlação do estudo indicou que a gordura corporal e a circunferência da cintura se correlacionaram negativamente com os táxons de *Bacteroidetes*, enquanto os táxons de *Firmicutes* se correlacionaram positivamente com a gordura corporal e negativamente com a massa muscular e/ou nível de atividade física. Além disso, a abundância relativa de vários táxons bacterianos pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, conhecidos por apresentar atividade

endotóxica, foi maior no grupo de pacientes com sobrepeso/obesidade em comparação ao grupo de indivíduos com peso normal (27).

A distribuição desta MI no intestino é desigual devido a gradientes químicos e nutricionais e à atividade imunológica. A população microbiana no intestino delgado, principalmente no duodeno, é limitada devido à maior acidez em comparação com outros espaços intestinais, altos níveis de oxigênio e presença de antimicrobianos. Como resultado, é composto principalmente de espécies anaeróbicas facultativas de crescimento rápido como *Lactobacillaceae* e *Enterobacteriaceae*. A maior densidade microbiana é encontrada no cólon, com a prevalência de espécies anaeróbicas fermentativas, como *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae* e *Clostridium*. Essa composição é favorecida pela grande disponibilidade de nutrientes, menores concentrações de antimicrobianos e tempos de trânsito intestinal mais lentos (13).

Segundo Bagheri S, Zolghadri S, Stanek A. (18), alterações induzidas pela obesidade na MI são acompanhadas por alterações significativas na permeabilidade intestinal e no conteúdo de AGCC. Além disso, evidências mostram que tais alterações da MI ativam a imunidade adaptativa e inata do intestino e aumenta o nível inflamatório ao deslocar produtos bacterianos imunogênicos. Embora a inflamação seja uma resposta de defesa normal e automática do corpo contra a invasão de patógenos estranhos, a resposta inflamatória excessiva resulta em uma série de doenças, como a obesidade. A “microbiota obesa” afeta indiretamente a expressão gênica hipotalâmica e promove a alimentação excessiva ao aumentar a inflamação sistêmica e a ativação microglial, afetando a atividade do nervo vago. A inflamação do TA incentivar a angiogênese, que por sua vez, é um evento crítico na remodelação do TA e no desenvolvimento da obesidade. Ao elevar as citocinas inflamatórias na circulação, o gasto energético é promovido sistemicamente. A resposta inflamatória também induz RI e hiperglicemia. Consequentemente, a regulação oportuna da inflamação é vital para controlar a obesidade e suas complicações (18).

Segundo Adilah F Ahmad., *et al.* (15), a barreira intestinal atua como uma unidade dinâmica que facilita a absorção de nutrientes, ao mesmo tempo que limita a passagem de moléculas nocivas ou indesejadas para o corpo. Existe uma associação estrita entre obesidade e um desequilíbrio entre a proporção comensal do ecossistema intestinal, sendo que esse desequilíbrio na comunidade microbiana

pode comprometer a integridade da barreira intestinal e o tecido linfóide associado ao intestino (GALT), permitindo a translocação de moléculas prejudiciais como LPS e componentes bacterianos que ativam vias inflamatórias tanto no nível local quanto sistêmico. Evidências mostram que a disbiose pode interferir na liberação de peptídeos reguladores da saciedade, na sensibilidade à leptina e na sinalização da colecistocinina (CCK) via nervo vago, afetando, em última análise, o controle do apetite e a ingestão de alimentos, fatores que têm relação com a MI como um fator-chave no desenvolvimento da obesidade. Vários estudos encontraram uma associação estrita entre obesidade e um desequilíbrio entre a proporção comensal do ecossistema intestinal.

A perda da integridade intestinal, principalmente com base na ruptura de complexos de junções estreitas (Zonulina-1, ocludina e claudina), promove uma perturbação que leva ao aumento da permeabilidade intestinal, interrompendo a troca de nutrientes e eletrólitos e permitindo a passagem descontrolada de agentes pró-inflamatórios, metabólitos e micróbios para a corrente sanguínea. Como resultado, as respostas imunológicas são ativadas local e sistemicamente no intestino, exacerbando ainda mais a inflamação (17).

Esse estado inflamatório contribui ainda mais para a RI, metabolismo lipídico alterado e desequilíbrios hormonais. Estratégias terapêuticas destinadas a restaurar a integridade da barreira intestinal e modular a MI podem oferecer caminhos promissores para mitigar as complicações metabólicas da obesidade. Os dados clínicos evidentemente permitiram agrupar a priori indivíduos com excesso de peso corporal e, surpreendentemente, esses grupos coincidem com aqueles baseados em faixas de IMC. Os dados metabólicos e metataxonômicos evidenciaram mudanças específicas refletindo uma diferença em termos de concentração de metabólitos e abundância de táxons nas comparações estatísticas pareadas (28).

Mi-Hyun Kim *et al.* (29), mostraram em um estudo, que embora a obesidade esteja associada a inúmeras doenças, os riscos de doenças podem depender da saúde metabólica. Foi o primeiro relato a descrever a diversidade e a composição da MI em indivíduos com sobrepeso e obesidade, metabolicamente saudáveis e não saudáveis. Um total de 747 adultos com sobrepeso ou obesos foram categorizados por estado de saúde metabólica e classificados em um grupo metabolicamente saudável (MH, N=317) sem quaisquer componentes da SM ou um grupo metabolicamente não saudável (MU, N=430) definido como tendo pelo menos uma

anormalidade metabólica. A diversidade alfa filogenética e não filogenética para a MI foi menor no grupo MU do que no grupo MH, e houve diferenças significativas na composição bacteriana da MI entre os dois grupos, onde o gênero *Oscillospira* e a família Coriobacteriaceae estavam associados à boa saúde metabólica em populações com sobrepeso e obesidade, portanto, a modulação do MI pode ajudar a prevenir anormalidades metabólicas na população obesa (27, 29, 30).

#### 2.2.4 Alterações de filos após perda de peso

A MI humana normal é uma comunidade ecológica de trilhões de microrganismos comensais e simbióticos que desempenham um papel essencial na manutenção da função metabólica e da homeostase do sistema imunológico. A grande maioria dos 10 a 100 trilhões de microrganismos no TGI humano vive no cólon. Mais de 90% de todos os tipos filogenéticos bacterianos (filotipos) pertencem a apenas duas das 70 divisões conhecidas (filos) no domínio Bactéria: os Bacteroidetes e os Firmicutes (59).

O Projeto Microbioma Humano (PMH), refletiu sobre o fato de que somos supraorganismos compostos por componentes humanos e microbianos. Transformações rápidas e acentuadas no estilo de vida humano não estão afetando apenas a saúde da biosfera, mas possivelmente nossa própria saúde como resultado de mudanças em nossa ecologia microbiana. O PMH foi projetado para entender os componentes microbianos de nossa amostra genética e metabólica e como eles contribuem para nossa fisiologia normal e predisposição a doenças. É um projeto global e interdisciplinar que promete quebrar as barreiras artificiais entre a microbiologia médica e ambiental (31).

Os micróbios que vivem dentro e sobre nós, a microbiota, superam nossas células somáticas e germinativas em cerca de 10 vezes. Os genomas coletivos de nossos simbiontes microbianos, conhecido como microbioma, nos fornecem características que não tivemos que desenvolver por conta própria. Se nos considerarmos um composto de espécies microbianas e humanas, nossa amostra genética é uma soma dos genes embutidos em nosso genoma humano e microbioma, e nossas características metabólicas são uma coalescência de características humanas e microbianas, o autorretrato que emerge é o de um 'supraorganismo humano'. O resultado pode fornecer uma perspectiva adicional sobre a evolução humana

contemporânea, à medida que avaliamos como nossa tecnologia tem rápido avanço, com suas mudanças transformadoras em nossos estilos de vida e biosfera, está influenciando nosso “micro” evolução e, portanto, nossa saúde e predisposição a doenças (31,61).

As alterações na composição e função da MI afetam as funções metabólicas (mediadas por efeitos microbianos) em pacientes com obesidade, resultando em regulação fisiológica significativa nesses pacientes. A maioria dos estudos enfatiza que a dieta ocidental (rica em gordura e pobre em vegetais) leva a alterações significativas no microbioma intestinal em indivíduos com SM. Uma compreensão mais profunda dos perfis dos microrganismos intestinais contribuirá para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o manejo da SM e de outras doenças metabólicas e distúrbios relacionados (15).

Estudos em populações obesas (**Tabela 1**), sugeriram alterações na proporção de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* no microbioma intestinal. Uma maior proporção de *Firmicutes/Bacteroidetes* foi observada em indivíduos obesos quando comparadas a indivíduos com peso normal, em mulheres com sobrepeso/obesidade com SM quando comparadas com mulheres com sobrepeso/obesidade com síndrome não metabólica, e em indivíduos japoneses com sobrepeso quando comparados com indivíduos sem sobrepeso. Além disso, o filo *Firmicutes* mostrou-se negativamente correlacionado com o gasto energético de repouso (GER), bem como positivamente correlacionado com o percentual de MG. Um aumento de 20% na abundância do filo *Firmicutes* foi associado a um aumento na ingestão energética de 150 kcal e uma diminuição na proporção de *Firmicutes/Bacteroidetes* após a perda de peso por indivíduos obesos (27,32).

No nível de filo, a abundância de *Firmicutes* mostrou correlações positivas com área de gordura visceral, razão sérica de apolipoproteína-B/apolipoproteína-A1, apolipoproteína-B, nível sérico de *Low Density* (LDL-C) e nível sérico de Interleucina (IL-1 $\beta$ ), todos  $p < 0,05$ , enquanto a abundância de *Akkermansia* mostrou correlações negativas com IMC e área de gordura subcutânea e também apresentou correlação negativa com os níveis séricos de IL-1 $\beta$ , leptina, insulina em jejum, HOMA-IR e resistina, todos com  $p < 0,05$  (27).

Adilah F Ahmad *et al.* (15), em um estudo de coorte observacional, recrutou 17 pacientes, adultos obesos, agendados para GV e acompanhou 6 meses após a CB para analisar seus perfis taxonômicos microbianos e metabólitos associados em

comparação a uma coorte de voluntários saudáveis. Como conclusão, não houve diferenças significativas na diversidade bacteriana intestinal entre os pacientes pós CB no início e no acompanhamento, nem entre os pacientes bariátricos e a coorte de controles saudáveis. No entanto, houve abundância em certos grupos bacterianos específicos entre as duas coortes. Os pacientes bariátricos apresentaram enriquecimento significativo em *Granulicatella* no início e *Streptococcus* e *Actinomyces* no acompanhamento em comparação ao grupo controle. Várias unidades taxonômicas operacionais atribuídas a Clostridia comensais foram significativamente reduzidas nas fezes de pacientes bariátricos tanto no início quanto no acompanhamento. No início do estudo, os níveis de acetato nos pacientes bariátricos estavam significativamente elevados em comparação ao grupo saudável. Quando ajustado para idade e sexo, isso permaneceu significativo. Propionato e butirato não foram significativamente diferentes entre os pacientes bariátricos e os controles saudáveis antes ou depois do ajuste para seus níveis basais e para idade e sexo. O acetato está envolvido na produção de energia, na síntese de lipídios e na acetilação de proteínas. Isso está de acordo com nossa coorte obesa tendo um IMC significativamente maior, exigindo assim mais produção de energia e síntese de lipídios, sugerindo o papel para o acetato no desenvolvimento da obesidade e da SM (15).

Estudo de Judith Aron-Wisnewsky *et al.* (35), incluiu 61 mulheres obesas com comorbidades, candidatas à CB, tipo BGA. A baixa riqueza genética (BRG) estava presente em 75% dos pacientes e se correlacionou com aumento da MG do tronco e comorbidades. A CB melhorou o metabolismo e a inflamação na obesidade grave e está associada a modificações na MI. A riqueza gênica microbiana (RGM) melhorou significativamente após a CB (após ambos os tipos de cirurgia), porém foi significativamente menor no BGYR do que pós BGA em acompanhamento de um ano, mas é parcialmente restaurada na maioria dos pacientes.

A maioria das pacientes permaneceu com RGM baixa em um ano, o momento em que as melhorias metabólicas e perda de peso induzidas pós-CB atingem seu pico, permanecendo semelhante após 5 anos. As pacientes que fizeram BGYR melhoraram sua composição corporal, perfil metabólico e inflamatório mais do que os pacientes BGA um ano após o procedimento. Períodos mais longos após BGYR (ou seja, 5 anos) não aumentam mais a RGM. Seria promissor usar estratégias visando restaurar o ecossistema da MI antes ou durante a intervenção da CB e

examinar se essas intervenções poderiam melhorar ainda mais o RGM e/ou os resultados clínicos pós CB. Ainda não se sabe se essa baixa RGM é causa ou consequência da obesidade e de sua duração, mas representa um bom biomarcador de alteração da MI, eventualmente útil para estratificação de pacientes (35).

Portanto, a MI é um importante influenciador na regulação do trato digestivo, e indivíduos obesos com comorbidades (DM2, hipercolesterolemia e SM) apresentam alterações importantes, com desequilíbrio do estado normal, gerando disbiose e proliferação de espécies bacterianas que favorecem o surgimento de novas doenças. Pacientes submetidos à CB apresentam melhora do desequilíbrio da MI, reversibilidade de suas comorbidades e aumentando da expectativa de vida (17).

### 2.3 CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia metabólica e bariátrica proporciona eficácia a longo prazo na perda de peso e produz resultados satisfatórios na remissão de condições associadas ao risco cardiovascular e à obesidade. A *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBS) e *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSOMD) recomendam a CB em indivíduos com IMC > 35kg/m<sup>2</sup>, independentemente da presença e gravidade de comorbidades (73).

A cirurgia tornou-se o tratamento padrão, sendo a terapia mais eficaz para tratar a obesidade mórbida e comorbidades associadas. Atualmente, é considerada a única terapia que leva à perda de peso relevante, sustentada e de longo prazo, melhora ou promove remissão de doenças comorbidades, melhora da qualidade de vida, funcionalidade e sobrevivida prolongada em pacientes bariátricos. Supõe-se que o sucesso da CB pode ser parcialmente explicado por mudanças benéficas na secreção de hormônios gastrointestinais, principais reguladores-chave do comportamento alimentar e do controle homeostático do apetite (33).

Reconhecida como uma intervenção eficaz para o tratamento da obesidade mórbida, inclui várias técnicas com distintos mecanismos de ação, eficácia e perfis de segurança, como BGYR, GV, Banda Gástrica Ajustável Laparoscópica (BGA) e Desvio Biliopancreático (DBP). BGYR e GV são os procedimentos mais prevalentes globalmente, induzindo alterações na MI que influenciam a diversidade e abundância microbiana, ambos os procedimentos cirúrgicos proporcionam uma redução de 50 a 70% no PC e na MG. Além disso, modifica o SGI por mecanismos de má absorção,

alterando a absorção de nutrientes e/ou por mecanismos restritivos, diminuindo a ingestão de alimentos, como uma abordagem para o controle de peso, além de promover alterações metabólicas, melhorar o metabolismo da glicose e produzir alterações na MI (33).

A GV, consiste na remoção de dois terços do estômago, sendo um procedimento restritivo e atualmente, o mais realizado. No entanto, a gastrectomia vertical laparoscópica (GVL) é uma abordagem mais recente, inicialmente aplicada a pacientes super obesos com comorbidades graves, ambos os procedimentos promovem igual perda de peso precoce, melhora acentuada da homeostase da glicose e aumento dos níveis de insulina, GLP-1 e PYY, sendo o GVL mais fácil de realizar e associado a menos complicações. Dentre as técnicas de CB, o BGYR atualmente é o padrão-ouro e a melhor opção de tratamento que leva a uma redução da mortalidade para pacientes com obesidade mórbida, resultando em maior perda de peso do que procedimentos puramente restritivos (34, 45).

Marthe Isaksen Aukan, *et al.* (33), compararam as alterações nos hormônios gastrointestinais e nas classificações de apetite após uma perda de peso semelhante induzida por uma dieta de muito baixa energia, sozinha ou em combinação com GV ou BGYR. Os pacientes com obesidade grave programados para GV (n = 15) e RYGB (n = 14) e 15 controles (somente dieta de muito baixa energia) foram recrutados. Peso/composição corporal, concentrações plasmáticas de ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, grelina acilada, GLP-1 total, PYY, CCK e avaliações de fome, saciedade, desejo alimentar e consumo alimentar prospectivo foram medidos pré e pós-prandialmente, antes e após 10 semanas de intervenção (33).

Em um ECR, Sofia Grönroos., *et al.* (82), analisaram 240 pacientes com obesidade mórbida, se a equivalência de perda de peso e a melhora da qualidade de vida são semelhantes em sete anos após GVL e BGYR. O estudo concluiu que o percentual de perda de excesso de peso em sete anos foi de 47% após GVL versus 55% após BGYR, uma diferença que não atendeu aos critérios pré-especificados de equivalência. Uma maior perda de peso foi associada a melhor qualidade de vida específica da doença e a qualidade de vida geral foram semelhantes. A perda de peso não foi equivalente entre GVL e BGYR, porque uma perda de peso um pouco maior foi alcançada após BGYR; a melhora da qualidade de vida foi semelhante após ambos os procedimentos (82).

A CB representa um bom modelo para entender a contribuição intestinal para melhorias na saúde comparando a BGA, um procedimento que induz apenas a restrição calórica devido à redução do volume gástrico (equivalente a uma intervenção dietética bem-sucedida); e o BGYR, que, por outro lado, reorganiza drasticamente a arquitetura do trato digestivo e adiciona má absorção intestinal à redução da ingestão de alimentos (35).

Segundo Steinert RE *et al.* (34), o BGYR continua sendo o procedimento de referência, com um componente restritivo e de má absorção, atuando tanto na perda de peso quanto nas complicações metabólicas da obesidade. Vários mecanismos inter-relacionados foram sugeridos para isso, incluindo alterações na secreção pós-prandial de hormônios gastrointestinais, aumento da entrega de sais de ácidos biliares às células L distais, trânsito gástrico mais rápido e alterações na sinalização do nervo vago e, mais recentemente, mudanças na composição da MI.

A CB de BGYR, a mais indicada em obesidade mórbida, inclui a criação de uma pequena bolsa gástrica por meio da partição do estômago com o objetivo de reduzir a ingestão de alimentos e promover a saciedade. Um membro biliopancreático é criado, composto pelo duodeno e pelo jejuno proximal, que permanece conectado ao estômago remanescente. Esse membro biliopancreático é então anastomosado à seção distal do jejuno, resultando em uma jejunostomia (anastomose jejuno-jejunal) que permite que o fluxo de bile e enzimas pancreáticas necessárias para a digestão continue. O ramo de Roux tem tipicamente 75 a 150 cm de comprimento, a partir do local da divisão jejunal e fixado à pequena bolsa gástrica, resultando em uma gastrojejunostomia (anastomose gastro-jejunal). O alimento pode passar pela maior parte do estômago e pela parte superior do intestino delgado. Esse redirecionamento do TGI modifica a absorção e o processamento nutricional, resultando em perda de peso e alterações metabólicas (36). O impacto da CB no perfil metabolômico dos indivíduos e como diferentes procedimentos bariátricos resultam em assinaturas metabolômicas distintas, podem contribuir para explicar a heterogeneidade dos desfechos cirúrgicos (6,25).

Com base na literatura atual (principalmente estudos sobre BGYR), modificações características na MI ocorrem após a CB e parecem ser específicas do procedimento e amplamente favoráveis metabolicamente, com base em associações conhecidas de espécies bacterianas intestinais específicas (22). O BGYR causou mais alterações na composição da MI em comparação com a GV. Uma variabilidade

substancial foi encontrada nos desenhos dos estudos, coleta de dados e análises entre os estudos. Em pacientes obesos, aumentos em várias famílias e gêneros do filo *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*, da família *Streptococcaceae*, das espécies *Akkermansia muciniphila* e *Streptococcus salivarius* e uma diminuição no filo *Firmicutes* e da família *Bifidobacteriaceae* foram relatados. **Tabela 1** (37).

Estudo de Shi Q *et al.* (38), revelou ligações entre alterações na MI, endotoxemia circulante e RI, sugerindo que o mecanismo subjacente de proteção do intestino pelo BGYR na obesidade pode ser a alteração da MI. A cirurgia BGYR alterou a composição da MI, comparando dados de amostras de fezes do grupo pré-operatório, grupo pós-CB-1 mês, grupo pós-CB -3 meses e grupo pós-CB - 6 meses, cada grupo contém 14 pacientes. Como resultado, a abundância de espécies pertencentes ao grupo pós-CB-1 mês foi a mais baixa em todas as fases e então se recuperou gradualmente em 6 meses após a CB; houve diferença significativa no componente da microbiota entre o grupo pré-operatório e os grupos pós-operatórios, porém, não houve muita diversidade entre os grupos pós-operatórios (38).

Estudo de Shi *et al.* (38), demonstrou um possível mecanismo pelo qual a MI melhora a integridade da barreira intestinal ao produzir AGCC. Como esperado, os níveis de acetato, propionato, butirato, pentanoato, isobutirato e isopentanoato aumentaram nos grupos pós-operatórios. Além disso, todos esses AGCCs tiveram correlação negativa com a diversidade de espécies no grupo pré-operatório e correlação positiva no grupo pós-operatório. Os resultados indicaram que o BGYR poderia aumentar a formação de AGCC os quais preservam a barreira intestinal, melhoram a estabilidade, diminuem a permeabilidade para reduzir a translocação de LPS para a circulação sanguínea aliviando a endotoxemia. Além disso, foi relatado que o Óxido de Trimetilamino (TMAO) um metabólito pro-aterogênico dependente da microbiota; aumentou significativamente em um mês após CB e continuou a crescer ao longo do tempo. Ao analisar a correlação do TMAO com a microbiota diversa em cada grupo, os resultados indicam que a diversidade MI no grupo pré-operatório teve uma correlação negativa com o nível sérico de TMAO, enquanto o grupo pós-operatório teve uma correlação positiva com TMAO (38,61).

A CB considerada o tratamento padrão ouro quando as alternativas não cirúrgicas falham, com grande desempenho no tratamento da patologia a curto e longo prazo, melhorou o estado relacionado à obesidade dos pacientes e remodelou significativamente a composição da MI. Além disso, esse procedimento foi associado

a um perfil específico do metaboloma, caracterizado por uma redução no metabolismo energético e de aminoácidos, portanto, estudo de Maria Juárez *et al.* (39), mostrou que os benefícios da CB excedem a simples perda de peso, neutralizando outras características da disfunção metabólica associada à obesidade. Por fim, a análise de correlação sugeriu a existência de um perfil composicional e funcional da MI de longo prazo associado à intervenção. Em conclusão, a CB desencadeou efeitos duradouros na composição da MI e no metaboloma fecal, que podem estar associados à remissão da obesidade (39,61).

Uma dieta radical causa mudanças na diversidade e composição da MI, enquanto procedimentos cirúrgicos (BGYR, GV) previnem mudanças precoces na composição e restauração da diversidade microbiana que provavelmente contribui para a perda de peso. O pH elevado resultante do BGYR demonstrou garantir a sobrevivência de bactérias probióticas, tornando os pacientes cirúrgicos um alvo terapêutico para a terapia probiótica, que contribui para a perda de peso, redução do crescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO), melhora da síntese de micronutrientes e otimização do estado metabólico saudável (65).

Yoredy Sarmiento-Andrade *et al.* (65), mostrou que o BGYR melhorou a glicose plasmática com um efeito duradouro em pacientes com DM2. Embora o mecanismo não seja claro, o BGYR aumentou a secreção de GLP-1 e melhorou a RI. Pacientes obesos com DM tipo 1 e 2 submetidos ao BGYR e GV têm uma composição de microbioma muito diferente em comparação com pacientes com um microbioma "normal", e quanto mais peso eles perdem, mais o microbioma difere e em geral, o estado metabólico dos pacientes melhora significativamente (IMC, glicose, HbA1c, triglicérides, etc.).

Laura Hernández *et al.* (72), em um estudo prospectivo, unicêntrico, não randomizado e controlado, incluiu 13 pacientes com obesidade grave e DM2 submetidos a BGYR. No início do estudo e um ano após a CB. Após o BGYR, espécies pertencentes às famílias *Streptococaceae*, *Akkermansiaceae*, *Rickenellaceae*, *Sutterellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Oscillospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacterales\_uc* e *Fusobacteriaceae* aumentaram e correlacionaram-se positivamente com a GLP-1 e GLP-2, e negativamente com glicose, HbA1c, triglicérides e marcadores de adiposidade. Em contraste, algumas espécies pertencentes às famílias *Lachnospiraceae*, *Erysipelotricaceae* e *Rumnicocaceae* diminuíram e mostraram correlações opostas. A remissão do DM2,

foi alcançada em 69% dos pacientes, e como conclusão, pacientes com obesidade e DM2 submetidos a BGYR apresentaram resposta aumentada à incretina, redução da permeabilidade intestinal e melhora metabólica, associadas a uma assinatura específica da microbiota (72).

Segundo Cláudia Mendes., *et al.* (73), o papel da obesidade na contribuição para a inflamação é um fator determinante na progressão de patologias associadas à obesidade. Portanto, o Índice de Imunoinflamação Sistêmica (IIS) foi desenvolvido para oferecer dados mais abrangentes sobre inflamação, sendo apresentado como um indicador prognóstico em relação a muitas condições adversas. Essa nova medida para inflamação, é um índice multimarcador que fornece uma avaliação abrangente da resposta IIS no corpo humano. Este índice é uma combinação de glóbulos brancos e plaquetas independentes que demonstra a interação entre trombocitose, inflamação e imunidade, mostrando um pior prognóstico para várias condições patológicas, recorrência da doença e sobrevivência do paciente após cirurgia. Estudos mostram que o IIS reflete objetivamente o equilíbrio inflamação-imunidade sendo um indicador prognóstico e um marcador de inflamação crônica, onde níveis elevados de IIS foram associados a piores prognósticos e maior mortalidade em pacientes com câncer e DCV (73).

## 2.4 DIETA, MICROBIOTA INTESTINAL E EXERCÍCIO FÍSICO

O microbioma de um indivíduo é bastante estável ao longo do tempo, mas há variabilidade nos extremos da idade e entre indivíduos. A dieta e outros fatores ambientais também afetam a composição do microbioma (61).

Segundo Andrija Karačić. *et al.* (62), uma MI diversa, equilibrada, funcional e abundante em bactérias promotoras da saúde e carente de bactérias potencialmente patogênicas e pró-inflamatórias, é padrão para uma saúde ideal, sendo fortemente influenciada por uma alimentação saudável. Nesse contexto, alimentos fermentados receberam especial atenção, uma vez que, durante a fermentação dos alimentos, o metabolismo bacteriano controlado (atividade e crescimento) no meio converte substratos fermentáveis, principalmente carboidratos e proteínas, em metabólitos biologicamente ativos, incluindo AGCCs e aminas biogênicas. Mudanças significativas na composição da MI foram observadas em níveis taxonômicos e funcionais, independentemente da composição da MI basal. Mais notavelmente,

houve um aumento em vários gêneros promotores de saúde, bem como alterações significativas nas vias metabólicas relacionadas à síntese da parede celular e ao metabolismo de bases de nucleotídeos (62).

A composição e as funções metabólicas da MI têm sido propostas como capazes de afetar o desenvolvimento da obesidade. Vários mecanismos fisiopatológicos, genéticos, metabólicos, alterações microbianas e inflamatórios estão envolvidos na interação entre microrganismos intestinais e obesidade. A modulação das cepas bacterianas no TGI pode ajudar a remodelar o perfil metabólico no indivíduo obeso, como sugerido por estudos em humanos (66).

O padrão alimentar pode influenciar e moldar a diversidade da MI, otimizando a perda de peso e a manutenção do peso perdido em pacientes bariátricos. Embora dietas ricas em gordura e açúcar tenham demonstrado contribuir para a disbiose e diversas doenças, a fibra alimentar, em especial a fibra prebiótica, contribui para mudanças na MI, com aumento na abundância de *Bifidobacterium*, sendo reconhecida como um importante combustível fermentativo para a MI (12,13,14).

Os prebióticos são compostos fermentados não digeríveis que auxiliam na proliferação de bactérias promotoras da saúde e, portanto, podem influenciar a saúde do músculo esquelético. A eficácia da suplementação prebiótica mostrou uma diminuição nos LPS circulantes, na inflamação e um aumento na massa muscular. Portanto, existe um efeito favorável da alimentação com prebióticos para a MI, evidenciado por uma mudança na proporção de Bacteroidetes/Firmicutes, além de aumentos nos níveis de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* spp. A ligação entre prebióticos e músculo esquelético, a administração de um simbiótico contendo frutanos do tipo inulina e *Lactobacillus reuteri* demonstrou reverter aumentos em *Escherichia* e promover a proliferação de microrganismos benéficos como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (31).

Estudo de Van der Beek CM, *et al* (45), demonstrou que a inulina, uma fibra prebiótica que não pode ser digerida ou absorvida diretamente pelo corpo humano, pode ser fermentada pela MI para produzir AGCC. Um ECR controlado demonstrou que a ingestão de inulina produziu AGCC e melhorou a oxidação lipídica, aumentando significativamente o controle glicêmico. A suplementação com éster de inulina-propionato eleva os níveis de propionato colônico e atenua o ganho de peso, principalmente por meio da estimulação da secreção de GLP-1. O estudo concluiu, que a ingestão do prebiótico inulina melhorou a oxidação de gordura e promoveu a

produção de AGCC em homens com sobrepeso ou obesidade. De modo geral, a substituição de carboidratos digestíveis pela inulina fermentável, pode favorecer o metabolismo do substrato humano. Portanto, modular a composição da MI para aumentar a produção de AGCC pode representar uma estratégia terapêutica promissora para tratamento da obesidade e doenças associadas (45).

Os hábitos alimentares influenciam significativamente a composição da MI e os metabólitos microbianos que regulam o metabolismo do hospedeiro. Fatores alimentares como composição de gordura, tipos de fibras e aditivos alimentares, e influências ambientais relacionadas a dietas ricas em gordura e açúcar podem reduzir a diversidade da MI e o número total de microrganismos. Uma dieta ocidental, rica em gordura e açúcar, mas pobre em fibras, está associada à disbiose. Em contraste, a adesão a uma dieta mediterrânea, rica em alimentos naturais e fibras auxiliam o desenvolvimento de uma MI saudável e diversificada e aumenta os níveis de AGCC (7,14).

Evidências crescentes sugerem que perturbações na composição e função normais das bactérias gastrointestinais estão intimamente associadas à obesidade e aos distúrbios metabólicos associados, incluindo RI e inflamação crônica. Portanto, restaurar a saúde da MI é cada vez mais reconhecido como uma estratégia promissora para prevenir e controlar a obesidade. Estudo de Urja Amina *et al.* (36), enfatizou que uma dieta ocidental (rica em gorduras saturadas, carboidratos refinados, sal e baixa ingestão de fibras) está associada à disbiose gastrointestinal, um contribuinte ativo para a fisiopatologia da obesidade e suas comorbidades. A disbiose gastrointestinal está fortemente ligada ao aumento da adiposidade, inflamação, dislipidemia e RI em indivíduos com obesidade mórbida (36).

Jang LG, *et al.* (40), comparou as características da microbiota fecal usando sequenciamento de alto rendimento entre homens sedentários saudáveis (controles), fisiculturistas e corredores de longa distância, bem como as relações entre características da microbiota, composição corporal e estado nutricional. O estudo mostrou que o tipo de EF estava associado aos padrões de dieta dos atletas (fisiculturistas: dieta rica em proteínas, rica em gorduras, pobre em carboidratos e pobre em fibras alimentares; corredores de longa distância: dieta pobre em carboidratos e pobre em fibras alimentares). Como resultado, dietas ricas em proteínas podem ter um impacto negativo na diversidade da MI de atletas, enquanto atletas em esportes de resistência que realizam uma dieta rica em proteínas e pobre

em carboidratos demonstram uma diminuição nas bactérias comensais produtoras de AGCC (40).

Portanto, estudo de Bagheri S, Zolghadri S, Stanek A. (18), mostrou que os nutrientes anti-inflamatórios, alimentos e/ou dietas podem desempenhar um papel essencial no manejo da obesidade, afetando a flora intestinal e controlando as respostas inflamatórias. Nesta revisão sistemática, as ligações entre a MI, a obesidade e a inflamação foram descritas, assim como os benefícios das dietas anti-inflamatórias na prevenção da obesidade.

A dieta afeta múltiplas facetas da saúde humana e está intimamente ligada a condições metabólicas crônicas, como obesidade, DM2 e DCV (19). Os nutrientes da dieta são essenciais não apenas para a saúde humana, mas também para a saúde e a sobrevivência dos trilhões de microrganismos que residem no intestino humano. É um componente-chave da relação entre os humanos e seus microrganismos residentes, pois, os microrganismos intestinais usam os nutrientes ingeridos para processos biológicos fundamentais e os resultados metabólicos desses processos podem ter impactos importantes na fisiologia humana (41).

Evidências crescentes demonstram o impacto dietético da inflamação crônica de baixo grau induzida pela obesidade e na promoção de DCNTs associadas. Os níveis séricos de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR), TNF- $\alpha$  e IL-6, correlacionam-se com alto nível do IMC em toda a ampla gama de obesidade. Os efeitos dos marcadores inflamatórios desencadeados pelo excesso de TA foram relatados nas vias de sinalização da insulina, resultando em RI, disfunção endotelial e ativação adicional do sistema imunológico inato, eventualmente progredindo para DM2 e outros distúrbios cardiometabólicos (42).

Uma revisão abrangente de meta-análises de ECR, publicada recentemente demonstrou o impacto de padrões alimentares populares em parâmetros antropométricos e cardiometabólicos. O estudo concluiu que, dentre todas as dietas avaliadas, a dieta mediterrânea, considerada uma dieta anti-inflamatória, apresentou a evidência mais forte e consistente, resultando em uma redução significativa no PC, IMC e no TAV, além de promover melhorias nos estados cardiometabólico e inflamatório (43).

A composição e a qualidade da dieta afetam significativamente a capacidade dos praticantes de EF. A ingestão adequada de energia, macronutrientes e micronutrientes é essencial para otimizar a síntese de proteínas, aumentar as

reservas de energia, melhorar a regeneração após o treinamento e reduzir o risco de lesões. A ingestão insuficiente de energia tem múltiplas consequências negativas, conhecidas como Deficiência Relativa de Energia nos Esportes (RED-S), podendo prejudicar o desempenho esportivo por meio de distúrbios endócrinos ou imunológico, armazenamento insuficiente de glicogênio muscular e desequilíbrio do microbioma. Como tal, uma ingestão adequada de nutrientes, bem como a preservação de uma MI saudável, são essenciais para manter a capacidade de realizar EF (13, 41).

Como principal substrato energético indireto para os músculos esqueléticos, os carboidratos e seu armazenamento como glicogênio têm um papel claro na função muscular adequada durante EF aeróbicos e anaeróbicos. Especificamente, a capacidade de um indivíduo de armazenar carboidratos como glicogênio demonstrou afetar a biogênese e a função das mitocôndrias, bem como atuar como um regulador específico para a via de sinalização envolvida na tolerância ao treinamento. As bactérias intestinais têm um papel na manutenção da capacidade de exercício por meio da regulação dos carboidratos, pois promovem a fermentação de carboidratos para produzir AGCC a partir de fragmentos não digeridos os quais promovem efeitos positivos no organismo humano, incluindo a melhora da função metabólica e o fortalecimento da membrana epitelial intestinal (14).

Segundo McCall, LM; Ackerman, KE (41), uma dieta pobre em carboidratos com alto teor de gordura, especialmente gordura saturada e alimentos processados, prejudica a realização e economia do EF e inibe o aumento da aptidão aeróbica induzida pelo treino, em contraste com a dieta rica em carboidratos. Além disso, a ingestão excessiva de gordura também pode afetar significativamente a composição da MI, limitando substratos para produção de AGCC.

A ingestão adequada de proteínas é essencial para maximizar a adaptação muscular aos processos de treinamento, propícia à hipertrofia e à força muscular. No entanto, a ingestão excessiva de proteínas causa um aumento no número de bactérias fermentadoras de proteínas, sendo essa fermentação de resíduos proteicos não digeridos no cólon, acompanhada pela produção de subprodutos, como amônia, aminas biogênicas, compostos indólicos e fenóis, que tem um efeito potencialmente prejudicial no intestino, no metabolismo e nas funções imunológicas e neurológicas. Esses compostos podem exacerbar a resposta inflamatória, aumentar a permeabilidade tecidual e intensificar os sintomas gastrointestinais.

Aparentemente, o consumo excessivo de proteínas pode ser compensado pela maior ingestão de carboidratos, especialmente polissacarídeos indigeríveis, que são o substrato preferencial para bactérias intestinais (41).

Segundo estudo Bernardes J. (10), foram recrutadas 80 mulheres, com IMC médio de 48 kg/m<sup>2</sup>. Um grupo realizou um programa de EF aeróbicos e de fortalecimento muscular supervisionado três vezes por semana por seis meses, iniciado três meses após a CB, e outro recebeu apenas o atendimento pós cirúrgico padrão, com atendimento médico e acompanhamento nutricional, mas sem exercícios. O grupo treinado mostrou um aumento da força muscular ao final da intervenção, enquanto o grupo não treinado não apresentou nenhuma melhora. Como conclusão, o EF atenuou e reverteu a perda de massa muscular, melhorando a força e o funcionamento dos músculos de mulheres obesas submetidas a CB para perda de peso. Por meio de análises moleculares, o estudo revelou que o EF beneficiou os mecanismos do corpo que regulam a massa muscular, diminuindo a atividade de genes específicos relacionados à degradação de proteínas (10).

Evidências crescentes sugerem que a disbiose da MI contribui para a patogênese do DM2 e da sarcopenia por meio de mecanismos como inflamação crônica, RI e disfunção mitocondrial e autofágica. Entre os metabólitos derivados do intestino, os AGCCs exercem efeitos anti-inflamatórios e de sensibilização à insulina e também promovem o metabolismo muscular e a função mitocondrial. Notavelmente, o EF demonstrou modular positivamente a composição da MI, particularmente aumentando a abundância de bactérias produtoras de AGCC, elevando, assim, os níveis circulantes de AGCC e contribuindo para a melhora da homeostase da glicose e da função do músculo esquelético, que podem mediar os efeitos metabólicos e anti-inflamatórios benéficos do EF (12,26).

Estudos clínicos reforçam ainda mais os efeitos benéficos do EF aeróbico na formação da MI em direção a um perfil produtor de AGCC. Por exemplo, uma intervenção de ciclismo de duas semanas em adultos de meia-idade resistentes à insulina aumentou significativamente a abundância de *Veillonella* e *Faecali bacterium*, que contribuem para a produção de AGCC por meio do metabolismo do lactato e da síntese de butirato, respectivamente. Além disso, múltiplos estudos indicaram uma relação dependente do tempo e da dose entre a duração do exercício e a modulação da MI. Intervenções mais longas estão associadas a aumentos progressivos nos gêneros produtores de AGCC,

como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, bem como concentrações elevadas de AGCC. Essas descobertas destacam o papel crítico do EF aeróbico na manutenção da homeostase microbiana intestinal — definida como um ecossistema microbiano equilibrado e diverso que sustenta a saúde metabólica e imunológica do hospedeiro — e no aumento da produção de AGCC (26). **Tabela 2.**

Exercícios de resistência, também conhecidos como treinamento de força, normalmente envolvem equipamentos de ginástica, como halteres ou faixas de resistência. Em comparação com EF aeróbicos, as evidências atuais sobre os efeitos dos EF de resistência na composição da MI e nos níveis de AGCC em indivíduos com DM2 ou idosos permanecem limitadas. Apesar de inconsistentes, os estudos em humanos, relataram que após uma semana de habituação alimentar, os participantes do grupo com alto teor de proteína apresentaram diminuição na abundância *Veillonellaceae*, *Akkermansia*, *Eggerthellaceae*, *Ruminococcaceae*. No grupo com alta proteína, a intervenção de treinamento de resistência de 10 semanas, aumentou a abundância de *Eggerthellaceae*, *Veillonellaceae* e *Akkermansia*. No grupo com proteína moderada, apenas o aumento em *Veillonellaceae* após o treinamento de resistência foi significativo ( $P=0,001$ ). Portanto, um programa de treinamento de resistência combinado com alta ingestão de proteína resultou em mudanças diferenciais na composição da MI, com abundância de táxons produtores de AGCC, como *Veillonellaceae* e *Akkermansia*, mas não houve relação com os resultados de saúde e desempenho físico medidos nessa intervenção (44).

Em contraste, estudo de Fã Shi, Jun Chen. (26), relatou que um programa de treinamento de resistência de 10 semanas em adultos idosos saudáveis não treinados melhorou a massa muscular esquelética, mas não alterou significativamente a diversidade  $\alpha$  ou  $\beta$  da MI, nem afetou os níveis de AGCC nas fezes ou no soro. Essas discrepâncias podem ser devidas a diferenças no controle alimentar, já que o estudo não padronizou a ingestão alimentar, particularmente a fibra, que é um dos principais impulsionadores da produção de AGCC. Essa falta de padronização alimentar pode explicar em parte a discrepância entre as descobertas em animais e humanos. Portanto, os efeitos específicos do EF de resistência em bactérias produtoras de AGCC ainda devem ser explorados com cautela (26).

Achados de Clarke SF *et al.* (24), indicam que o EF é um fator importante na relação e na rede de sinalização entre a microbiota, imunidade e metabolismo do

hospedeiro, com a dieta desempenhando um papel importante e influenciando cada componente dessa tríade. Uma composição alterada da MI tem sido associada a uma série de doenças e síndromes, incluindo obesidade, evidenciando a primazia da dieta em influenciar a MI na obesidade.

## 2.5 CONEXÃO INTESTINO-MÚSCULO

Segundo Tao Li, Danyang Yin, Rengfei Shi. (12), a MI pode afetar o músculo esquelético por meio de uma variedade de mecanismos. Apresenta características distintas entre idosos e pacientes com sarcopenia, incluindo uma diminuição na diversidade microbiana, que pode estar associada à qualidade e função do músculo esquelético. Existe um eixo intestino-músculo; onde a MI e o músculo esquelético podem afetar um ao outro bidirecionalmente. O músculo esquelético pode afetar a biodiversidade da MI, e esta, por sua vez, afetar o anabolismo do músculo esquelético. O EF, reconhecido como uma das maneiras mais eficazes de melhorar e retardar a perda muscular, pode estabelecer uma relação entre sarcopenia e MI (também conhecido como eixo intestino-músculo), porém, é necessária uma discussão mais aprofundada (12,31).

A MI pode influenciar a fisiopatologia de vários órgãos distantes, incluindo o músculo esquelético. Evidências substanciais comprovam a comunicação bidirecional entre o músculo e o intestino, sugerindo a existência de um verdadeiro eixo entre os dois, que pode regular a deposição de proteína muscular e a função muscular. Estudos recentes exploram a relação entre a MI e o músculo esquelético, onde o músculo esquelético pode afetar a biodiversidade da MI, e esta última pode, por sua vez, afetar o anabolismo do músculo. A literatura sugere um ecossistema complexo que influencia a defesa imunológica, a digestão e o metabolismo, com ênfase na importância desse eixo para mediar mudanças no tamanho, composição e função do músculo esquelético, sendo um tecido altamente plástico que desempenha um papel central na saúde e na doença (31,37,48).

O músculo esquelético exerce um duplo papel, como órgão mecânico e endócrino, contribuindo para a saúde geral e sua adaptabilidade a diversos fatores, como nutrição, hormônios, exercícios e lesões. Como órgão endócrino, secreta moléculas sinalizadoras chamadas miocinas (repouso) e exercinas (durante/após o EF), responsáveis pela interação com outros órgãos e sistemas, particularmente o

sistema cardiovascular, cérebro, rins, pâncreas, ossos, sistema imunológico e intestino, impactando fortemente os processos metabólicos. A intrincada rede metabólica do músculo esquelético, facilitada pela secreção de miocinas e exercinas, posiciona esse tecido como um regulador chave do metabolismo sistêmico. Moléculas-chave como interleucinas, irisina e miostatina possuem papéis na mediação da saúde muscular e na comunicação interorgânica (16).

O efeito do EF na composição do microbioma foi analisado qualitativa e quantitativamente e está principalmente associado a resultados positivos no processo de envelhecimento. Por exemplo, o aumento nos níveis de EF está associado a uma diminuição na abundância relativa de táxons potencialmente patogênicos, maior biodiversidade da MI e táxons de produção de butirato, enquanto um comportamento sedentário está associado à disbiose intestinal, crescimento de cepas de bactérias oportunistas patogênicas e alterações na funcionalidade do microbioma humano (23).

Uma das primeiras indicações de que o EF pode influenciar a composição da MI veio de Clarke *et al.* (24), quando mostraram que, em comparação com indivíduos controle mais sedentários, atletas profissionais de rúgbi tinham uma maior diversidade de microrganismos intestinais, associada a uma MI "saudável". Mais recentemente, esse mesmo grupo mostrou que as diferenças observadas entre os atletas de elite e os controles sedentários no nível de composição microbiana são ainda maiores quando consideradas nos níveis funcional e metabólico (usando a metagenômica para examinar os genes microbianos e a metabolômica para examinar os metabólitos). Importaneamente, os atletas de elite tinham níveis mais altos de AGCCs do que os controles, o que pode influenciar ações tão importantes como a integridade da barreira intestinal, a função cerebral e a imunidade.

Maiores proporções de *Akkermansia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* e *Bifidobacterium spp*, conhecidas por seus benefícios anti-inflamatórios, principalmente por meio da liberação de "miocinas" pelos músculos em contração e com impacto positivo nas bactérias produtoras de butirato, foram observadas em mulheres ativas e atletas. Além disso, o treinamento físico diminuiu a abundância de bactérias associadas à disbiose intestinal, estimulando microrganismos intestinais saudáveis, além de melhorar os músculos em indivíduos fisicamente ativos em comparação com indivíduos sedentários. Outra maneira pela qual o exercício pode modificar a MI é por meio da fisiologia digestiva, pois o EF de

intensidade moderada acelera o tempo de trânsito digestivo, isso é importante porque, com o avanço da idade a composição da MI se altera devido a mudanças no tempo digestivo em comparação com adultos mais jovens (19).

Segundo Motiani K.K. *et al.* (19), analisaram os efeitos do treinamento intervalado de sprint (TIS) e treinamento contínuo de intensidade moderada (TCIM) no metabolismo intestinal e na MI de indivíduos com RI. Vinte e seis indivíduos sedentários com IMC de 30,5 kg/m<sup>2</sup>, c/ RI foram randomizados para TIS ou TCIM. O estudo concluiu, que ambos os modelos de treinamento reduziram marcadores inflamatórios sistêmicos e intestinais como, TNF- $\alpha$  e LPS (tempo P < 0,05), reduziram o percentual de gordura corporal total, MG visceral e a proporção de *Firmicutes/Bacteroidetes*, gênero *Clostridium* (desempenha um papel importante nas respostas imunológicas de todo o corpo) e gênero *Blautia* (aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias exacerbando a inflamação). Tais alterações aconteceram principalmente devido ao aumento da abundância relativa de filós de *Bacteroidetes* (proteção contra obesidade) modificando e melhorando os perfis da MI além de reduzir a endotoxemia. Apenas o TCIM diminuiu a captação de AGCC, mas não teve efeito significativo na captação intestinal de glicose colônica estimulada por insulina, que, mostrou-se associada positivamente como filo *Bacteroidetes* e inversamente com o filo *Firmicutes* (19).

A atividade física é essencial no controle do peso, melhora a saúde geral e atenua os marcadores de risco relacionados à obesidade. Além de induzir alterações no metabolismo sistêmico, o EF habitual pode melhorar a diversidade microbiana e aumentar a abundância de táxons benéficos de forma correlacionada. Uma sessão aguda de EF não afeta apenas o metabolismo sistêmico, mas também pode induzir mudanças transitórias na composição e no metabolismo da MI, traduzindo em maior diversidade microbiana e benefícios à saúde. Consequentemente, uma melhor aptidão cardiorrespiratória se associa a maior diversidade microbiana e à abundância de certos táxons microbianos responsivos ao exercício (54,56).

No geral, a modalidade de exercício (exercício de resistência vs. exercício de *endurance*) pode influenciar diferentemente a MI, potencialmente devido a diferenças na ativação de vias metabólicas e alterações no fluxo sanguíneo esplâncnico (44).

Amirabbas Nikkhah *et al.* (46), relataram que as condições de redução da massa muscular, em sua patogênese, compartilham vários elementos envolvidos como inflamação sistêmica, síntese proteica muscular prejudicada, apoptose muscular, disfunção mitocondrial no tecido muscular esquelético e RI. Diante disso, surge um interesse crescente na perda de massa muscular devido a redução da qualidade de vida e o aumento da morbidade e mortalidade associadas. Acredita-se que o TGI e a MI estejam profundamente associados à função muscular e ao metabolismo, e uma nova perspectiva sobre as alterações da MI estão associadas à perda de massa muscular esquelética, sendo possível que o mecanismo que poderia justificar essa patologia, seria o aumento das bactérias que desencadeiam a inflamação no corpo e a diminuição das bactérias que produzem substâncias benéficas no intestino, como os AGCCs, que demonstraram ter efeitos protetores contra a perda de massa muscular (46).

A sarcopenia, a perda de massa e função muscular esquelética relacionada à idade, surgiu como uma preocupação global e significativa de saúde pública no envelhecimento. Essa condição progressiva não apenas afeta o desempenho físico e a qualidade de vida, mas também aumenta o risco de resultados adversos à saúde, incluindo quedas, fraturas e mortalidade. À medida que os pesquisadores se esforçam para compreender a complexa fisiopatologia da sarcopenia, a atenção tem se voltado cada vez mais para o papel da inflamação crônica de baixo grau, frequentemente chamada de inflamação, em seu desenvolvimento e progressão.

Evidências recentes destacam a MI humana como um novo mecanismo contribuinte para o desenvolvimento da sarcopenia. A diminuição da biodiversidade e função intestinal e a interrupção na composição de cepas bacterianas com atividade promotora da saúde, como *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *F. prausnitzii*, *Eubacterium* spp., *Roseburia* spp. e *Ruminococcus* spp. estão associadas ao processo de envelhecimento e à sarcopenia, sendo que a disbiose intestinal está associada à redução do tamanho muscular, ao comprometimento da função muscular e a desfechos clínicos adversos (47).

A MI pode impactar a massa e a função muscular regulando o metabolismo energético, a sensibilidade à insulina, as respostas imunológicas e inflamatórias, a síntese de proteínas e a produção de miocinas, modulando a duração e a qualidade do EF. A aptidão física do hospedeiro serve como um alvo biológico potencial para a prevenção e o tratamento de doenças relacionadas aos músculos, como sarcopenia

e distrofia muscular. Embora o EF beneficie diretamente a função muscular, seja anatomicamente por meio da manutenção da densidade do sarcômero muscular ou metabolicamente por meio do aumento energético dos miócitos, também foi sugerido que exercícios tem benefícios indiretos no músculo por meio da modulação dos comensais intestinais. O EF é um modulador positivo da biodiversidade da MI e quando realizado continuamente em baixas doses pode aumentar a abundância de bactérias intestinais promotoras da saúde (58).

O eixo intestino-músculo apresenta comunicação bidirecional, com a qualidade e a quantidade da MI influenciando a função muscular e o metabolismo, além de apresentar ciclos virtuosos (positivos) ou viciosos (negativos) podem ser estabelecidos em pessoas saudáveis e exercitadas ou em pacientes com doenças crônicas. Ciclos positivos podem surgir em indivíduos saudáveis que se exercitam regularmente: o exercício melhora a saúde intestinal, que por sua vez, contribui para uma melhor função muscular e saúde geral. Por outro lado, ciclos negativos podem ocorrer em indivíduos com doenças crônicas: a função muscular deficiente ou um estilo de vida sedentário podem impactar negativamente a saúde intestinal, que por sua vez, pode piorar a saúde muscular, criando um ciclo de declínio reforçador (16).

A IL-6, uma das mais estudadas, cuja secreção aumenta em resposta ao exercício, demonstrou melhorar a tolerância à glicose ao estimular a secreção do GLP-1. Os níveis do hormônio GLP-1 aumentam quando os nutrientes chegam às células L intestinais; no entanto, também aumentam em resposta ao EF. Isso sugere como o exercício, por meio da secreção de miocinas, pode influenciar a secreção das células L e como consequência GLP-1 (16).

Embora níveis plasmáticos elevados de IL-6 estejam associados a efeitos negativos, como RI e metabolismo da glicose prejudicado em casos de obesidade e diabetes, sua liberação após a contração muscular demonstrou exercer efeitos benéficos locais dentro do músculo. Essa liberação está associada a um aumento na captação de glicose e oxidação de gordura por meio da ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMP), AMPK e/ou fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), sendo esses efeitos mediados pela ligação da IL-6. Além disso, a IL-6 também pode exercer efeitos distais, como no fígado estimulando a produção hepática de glicose durante o exercício; no TA promovendo lipólise e facilitando a liberação de ácidos graxos livres. Esses efeitos benéficos da IL-6 ressaltam a interação entre o músculo esquelético, o fígado e o TA. A IL-6 liberada em resposta

ao EF também foi associada ao aumento da secreção de insulina, estimulando a secreção do GLP-1 pelas células L intestinais e células alfa pancreáticas (32,40,49).

O equilíbrio entre a MI e o hospedeiro desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde geral, influenciando várias funções fisiológicas e metabólicas. Pesquisas emergentes sugerem que o EF modula a abundância e a funcionalidade das bactérias intestinais e aumenta os AGCC que servem como fonte de energia para uma variedade de tecidos e demonstraram reduzir a inflamação, melhorar a sensibilidade à insulina e alterar a morfologia do SNC (49,52,53).

Estaki M *et al.* (50), utilizando sequenciamento de alto rendimento, analisou a microbiota fecal de 39 participantes saudáveis com idade, IMC e dietas semelhantes, mas com níveis variados de aptidão cardiorrespiratória. Como resultado, mostraram que a aptidão cardiorrespiratória ( $VO_2$ máx) foi positivamente correlacionada com o aumento da diversidade microbiana em humanos saudáveis e que os perfis microbianos de indivíduos em boa forma física favorecem a produção de butirato. Como o aumento da diversidade da MI e da produção de butirato está associado à saúde geral do hospedeiro, os achados justificam o uso da prescrição de EF como terapia adjuvante no combate a doenças associadas à disbiose. O estudo ressaltou ainda, que atletas de elite tinham altos níveis de AGCCs do que os controles, o que pode influenciar a integridade da barreira intestinal, função cerebral e imunidade. Embora a compreensão dos mecanismos pelos quais o EF e a MI interagem para fornecer benefícios à saúde ainda sejam prematuros, os mecanismos podem incluir a produção de AGCCs alterações mediadas pela MI na função imunológica e função de barreira intestinal aprimorada (50).

Enquanto Barton *et al.* (51), descreveram que o microbioma intestinal em atletas suporta maior rotatividade de macromoléculas (carboidratos e proteínas) e maiores concentrações de AGCC intestinais em comparação com controles sedentários. Apesar de oferecer associações intrigantes entre o exercício e a MI, esses estudos são limitados por seu desenho transversal porque outros fatores que alteram transitoriamente a MI não são controlados. Assim, o estudo foi desenhado para avaliar as mudanças microbianas intestinais em um desenho longitudinal que controla a dieta e o uso de antibióticos (51).

O estudo de Jacob M. Allen *et al.* (54) avaliou adultos magros e obesos previamente sedentários submetidos a seis semanas de EF aeróbico e resistência supervisionado, realizado 3 vezes/semana, com progressão de 30 para 60 minutos e

intensidade de 60% para 75% da FC, seguido por retorno ao sedentarismo e um período de washout; os resultados mostraram que o EF aumentou as concentrações fecais de AGCC e a capacidade do microbioma de produzi-los — efeito dependente do IMC — enquanto o sedentarismo subsequente reverteu essas mudanças, indicando que as adaptações microbianas são diretamente relacionadas ao nível de atividade física, independem da dieta e requerem manutenção contínua do exercício para serem sustentadas.

Sílvia Palmisano, *et al.* (55), em um estudo longitudinal prospectivo com indivíduos magros saudáveis e pacientes submetidos à CB (BGYR e GVL), esclareceu a modificação da composição MI após CB. Foram coletadas amostras de fezes de 25 pacientes obesos antes da cirurgia e 3 (T3) e 6 (T6) meses depois, e de 25 pacientes com peso normal. Após BGYR, os pacientes apresentaram aumento permanente de *Akkermansia muciniphila* ( $p < 0,05$ ), que está associado ao metabolismo saudável, tanto em T3 quanto em T6. O BGYR induziu importantes diferenças microbianas e maior perda de peso em comparação com a GV. Não houve alterações significativas na MI em pacientes submetidos à gastrectomia vertical laparoscópica. O BGYR e a GV induzem reduções significativas no IMC, juntamente com a reversão de muitas comorbidades relacionadas à doença (55).

Segundo Yunju Yin *et al.* (52), a inter-relação entre cérebro, intestino e músculo esquelético desempenha um papel fundamental na homeostase energética do corpo. Uma composição ideal da MI pode ter um impacto na síntese de proteína muscular e na biogênese e função mitocondrial, bem como no armazenamento de glicogênio muscular. Metabólitos microbianos intestinais, como AGCCs, ABs e metabólitos de triptofano, comunicam-se com o SNC ligando-se aos seus receptores. (52).

Segundo Federica Saponaro *et al.* (16), o músculo esquelético atua tanto como órgão mecânico quanto endócrino, secretando miocinas e exercinas que interagem com o cérebro, sistema cardiovascular, sistema imunológico e outros tecidos, enquanto o eixo músculo-intestino demonstra uma comunicação bidirecional em que o exercício modifica positivamente a composição da MI e, em contrapartida, metabólitos como os AGCCs influenciam o metabolismo muscular, a função mitocondrial e a sensibilidade à insulina; assim, uma MI equilibrada favorece a saúde muscular, enquanto a disbiose pode desencadear atrofia, inflamação e disfunção metabólica, apontando miocinas e exercinas como potenciais alvos

terapêuticos para condições relacionadas ao envelhecimento, perda muscular e doenças metabólicas.

O EF modula o microbioma intestinal em adultos mais velhos, mas as evidências de ECR bem desenhados são escassas. Por um lado, as diretrizes atuais recomendam o treinamento de resistência para reduzir a perda de músculo esquelético relacionada à idade e o comprometimento da função física. Por outro lado, o treinamento aeróbico está associado ao aumento da diversidade da MI, um aumento nos táxons produtores de AGCC, que tem sido associado a benefícios para a saúde do músculo esquelético e melhora da função. Os dois regimes de treinamento físico (cardiorespiratório e de força) têm diferentes vias bioenergéticas, e cada regime promove alterações distintas na composição da MI. Em contraste, combinar as duas formas de EF (resistência + aeróbico) pode levar a um efeito adicional. Portanto, desvendar o impacto desses regimes de exercícios no microbioma intestinal é crucial para preencher essa lacuna de conhecimento relevante e ajudar a esclarecer o regime de exercícios ideal para controlar a sarcopenia (70).

O EF é um possível modulador da composição da MI, uma vez que algumas investigações têm demonstrado que é associado ao aumento da biodiversidade e à representação da táxons com funções metabólicas benéficas. Por outro lado, o treinamento à exaustão pode estar associado à disbiose, promovendo inflamação e consequências metabólicas negativas. A MI pode influenciar a fisiopatologia de vários órgãos distantes, incluindo músculo. O eixo intestino-músculo pode regular a deposição de proteína muscular e função muscular (29). Em indivíduos mais velhos, este eixo pode estar envolvido na patogênese dos distúrbios de perda muscular por meio de múltiplos mecanismos, envolvendo transdução de estímulos pró-anabólicos de nutrientes dietéticos, modificação da inflamação e sensibilidade à insulina. O sistema imunológico desempenha um papel fundamental nesses processos, sendo influenciada pela composição do microbioma e, ao mesmo tempo, contribuindo para moldar as comunidades microbianas (22,23).

Um aumento nas concentrações de AGCCs pode modular as vias de sinalização no músculo esquelético, contribuindo para uma maior eficiência metabólica, preservando o glicogênio muscular e, conseqüentemente, otimizando o desempenho físico e a recuperação. Além disso, parecem diminuir a resposta inflamatória, conseqüentemente prevenindo uma resposta imune exacerbada e

reduzindo o risco de infecções. Os AGCC parecem ser o principal metabólito intestinal relacionado a esses efeitos. Estratégias nutricionais com foco no microbioma intestinal precisam ser desenvolvidas e testadas em ECR (40).

O estudo de Couvert, Annaëlle et al. (53) comparou, em homens com sobrepeso ou obesidade e sem restrição dietética, os efeitos de 12 semanas de dois programas isoenergéticos de HIIT (ciclismo vs. corrida) sobre a composição corporal e a MI, mostrando que ambos reduziram a MG e modificaram a composição microbiana, cuja configuração basal e variações pós-intervenção se correlacionaram com essa redução; os autores destacam que a disbiose favorece a obesidade ao promover inflamação sistêmica, RI e alterações corporais, e que o HIIT, assim como outras formas de EF crônico, pode modular a microbiota e, conseqüentemente, influenciar positivamente a composição corporal.

Metabólitos microbianos intestinais, como AGCC, AB e metabólitos de triptofano, comunicam-se com o SNC ligando-se aos seus receptores. O músculo esquelético possui receptores para AGCC e AB. Portanto, a MI pode participar do metabolismo energético do músculo e da conversão de fibras musculares por meio de seus metabólitos. Os músculos também podem se comunicar com o sistema intestinal durante o EF. Sob a estimulação do exercício, as miocinas secretadas pelo músculo esquelético causam a secreção de hormônios intestinais, que podem atuar no sistema central e afetar a ingestão alimentar, ressaltando a importância do eixo cérebro-intestino-músculo, para a regulação da homeostase energética (52).

Uma atividade metabólica chave da MI é a fermentação de carboidratos não digeríveis, que geram AGCCs como os principais produtos finais. Os AGCCs são absorvidos pelo lúmen intestinal e modulam as respostas metabólicas do hospedeiro em diferentes locais dos órgãos, como músculo esquelético, desempenhando um papel fundamental no metabolismo energético de todo o corpo. O EF como um modulador independente da MI, pode aumentar efetivamente a abundância relativa de bactérias produtoras de AGCC, aumentando assim os níveis de AGCC. Nos últimos anos, exercícios aeróbicos, treinamento de resistência, treinamento aeróbico e de resistência combinados e HIIT têm sido os principais tipos de intervenções de exercícios investigados para indivíduos com DM2 complicado por sarcopenia (43).

Marta Comas Martínez *et al.* (68), em um estudo prospectivo observacional, recrutou 85 pacientes com sobrepeso submetidos à CB. No início do estudo, 1, 6, 12 e 24 meses após a CB, todos os pacientes foram submetidos à anamnese completa,

avaliação física e antropométrica, e à avaliação da composição corporal por meio da bioimpedância (BIA). O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da CB na massa livre de gordura (MLG), avaliada por meio da BIA. Como resultado, o estudo mostrou que a MLG diminuiu significativamente a partir de 1 até 12 meses após a CB e continuou a cair aos 24 meses. A partir de 1 mês até o final do acompanhamento, a perda de MLG representou > 20% da perda de peso total. Entre 12 e 24 meses após a CB, a MLG estabilizou-se e apresentou uma ligeira tendência de aumento, embora sem atingir significância estatística. A MLG diminuiu significativamente de forma contínua após a CB em todos os momentos. A perda de MLG 24 meses após a CB foi responsável por aproximadamente  $21,71 \pm 13,9\%$  da perda de peso total e foi independente da técnica de CB ou do metabolismo proteico. Os autores concluíram que há uma perda significativa e precoce de MLG após CB, que não está relacionada aos parâmetros do metabolismo proteico ou à técnica cirúrgica utilizada, sugerindo a existência de um mecanismo independente (68).

Estudos comprovam um papel positivo para o microbioma intestinal na manutenção da massa magra, massa muscular esquelética e funcionamento físico. O aumento da produção de AGCC pode afetar positivamente a massa muscular esquelética e a função física em humanos, por dois mecanismos. Primeiro, a produção de AGCCs aumenta após a fermentação da fibra pelas bactérias intestinais. Quando comparada ao consumo de uma dieta rica em fibras, uma dieta pobre em fibras reduziu a massa muscular sem alterar o PC e diminuiu a capacidade de resistência em esteira, portanto, a ingestão de fibras alimentares está positivamente associada à força de prensão manual e ao funcionamento físico em humanos adultos mais velhos. Em segundo, os AGCC fecais aumentaram em resposta a seis semanas de EF aeróbicos em adultos jovens em conjunto com melhorias na composição corporal e no funcionamento físico, mas poucos estudos relacionados em adultos mais velhos foram publicados (69).

Torquati *et al.* (72), em um ECR, prospectivo e controlado, demonstrou que provavelmente o eixo intestino-músculo seja impulsionado pelo butirato microbiano e por alterações na função da barreira intestinal induzidas pelo EF, em um mecanismo de interação entre o microbioma intestinal e a função mitocondrial. O butirato pode induzir a expressão do gene PGC-1 $\alpha$  nas mitocôndrias musculares, o que pode melhorar a capacidade respiratória e a oxidação de ácidos graxos, via AMPK. Por sua vez, o EF induz a capacidade oxidativa mitocondrial e a expressão de Sirtuína-1

(SIRT1), que sinaliza a proliferação de enterócitos e aumenta a função da barreira intestinal, afetando potencialmente a composição do microbioma intestinal. Como conclusão, EF de intensidade moderada, em vez de alta, aumentaram a abundância relativa de *Bifidobacterium* e *A. muciniphila*, que são produtores de acetato e butirato e têm propriedades anti-inflamatórias e foram relatados maiores em mulheres ativas do que inativas (72).

O estudo de Reinmann A *et al.* (79) foi crucial ao demonstrar que, apesar da melhora significativa na capacidade de caminhada e na potência dos membros inferiores três meses após CB, a força muscular absoluta e normalizada e o equilíbrio dinâmico não apresentaram melhora após a CB, o que pode ser atribuído principalmente à redução da carga mecânica sobre as articulações e as melhoras da eficiência biomecânica após a perda de peso. Porém, a perda de peso, por si só, não garante a manutenção ou o ganho de força muscular, sendo que a perda de massa magra é uma preocupação no pós-operatório, e a ausência de melhora na força muscular destaca a necessidade de intervenções direcionadas, como treinamento físico e suporte nutricional. A disbiose intestinal na obesidade está associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau, que contribui para a resistência anabólica e a sarcopenia. Como conclusão, uma perda de peso significativa deve ser acompanhada por um programa de EF para manter a massa magra e aumentar a força muscular e o equilíbrio, além ajudar a sustentar a perda de peso ao longo do tempo. (79).

Diante do exposto, considerando o aumento assustador da obesidade e as consequências e custos econômicos associados, ressalta-se a importância e relevância dos achados, pois poderão auxiliar na identificação de biomarcadores relacionados à MI que possam prever a resposta muscular à CB, permitindo uma abordagem mais personalizada e eficiente no manejo desses pacientes. Portanto, a presente revisão sistemática forneceu informações valiosas sobre o papel da MI na resposta à CB em pacientes obesos graves. Compreender profundamente as relações do eixo intestino-músculo poderão auxiliar no desenvolvimento de estratégias mais eficazes para otimizar os resultados da CB e melhorar a saúde a longo prazo desses pacientes e a remissão de doenças associadas a obesidade.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Analisar os benefícios do eixo intestino-músculo e as alterações na composição e função da microbiota assim como as implicações na capacidade física de bariátricos, por meio de uma revisão sistemática de literatura.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

1. Caracterizar as alterações na microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica.
2. Avaliar o papel da microbiota intestinal na perda de peso sustentável bem como a melhora de doenças metabólicas dos pacientes pós-cirurgia bariátrica.
3. Identificar os mecanismos moleculares envolvidos no eixo intestino-músculo.
4. Avaliar o impacto dessas alterações na massa muscular e na capacidade física dos pacientes.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

O estudo é uma revisão sistemática, incluindo estudos de intervenção com grupo controle e ensaios clínicos randomizados (ECR). Os dados foram extraídos, analisados e sintetizados, manualmente, de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), garantindo a qualidade e a confiabilidade dos resultados apresentados. Para isso, foi realizada uma busca abrangente nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, no período entre março e agosto de 2025, para estudos publicados nos últimos 10 anos, entre 2015 e 2025.

Usando descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram utilizados os seguintes nas buscas: "*obesity AND surgery bariatric AND gut microbiota*" e "*obesity AND surgery bariatric AND physical exercise*" e "*gut-muscle axis*", sempre com a aplicação do operador booleano "AND" para garantir que os conceitos fossem considerados em cada artigo selecionado. Essa estratégia refinada possibilitou a identificação de estudos mais pertinentes e diretamente relacionados ao tema da revisão, garantindo maior precisão e relevância nos resultados encontrados.

A seleção inicial foi realizada manualmente, de acordo com a leitura do título e do resumo, em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e incluídos na revisão se cumprissem os critérios pré-estabelecidos.

Esta revisão sistemática está devidamente registrada no Registro Internacional de Revisões Sistemáticas Prospectivas (PROSPERO), uma plataforma que visa promover a transparência e a qualidade na condução de revisões sistemáticas, com número de registro CRD420251124652, o qual permite o acompanhamento e a consulta pública dos detalhes metodológicos da revisão. O registro em PROSPERO assegura que a pesquisa foi registrada antes de sua realização, contribuindo para a prevenção de vieses e garantindo a integridade do processo investigativo.

## 4.2 TIPOS DE ESTUDOS, PARTICIPANTES E INTERVENÇÃO

A presente revisão sistemática incluiu estudos de intervenção com grupo controle e Ensaio Clínico Randomizado (ECR). Foram utilizados os seguintes critérios para a seleção dos artigos:

### 4.2.1 Critérios de inclusão.

Artigos em inglês ou português que abordassem a temática da revisão, ou seja, os efeitos do eixo intestino-músculo em pacientes bariátricos e implicações na capacidade física. Foram incluídos ECR, artigos primários, publicados nos últimos 10 anos, entre 2015 e 2025, que avaliassem a relação entre alterações na MI após CB e seus efeitos na massa muscular e na capacidade física dos pacientes.

- Idade: 18-60 anos
- Sexo: homens e mulheres
- Idioma inglês ou português.
- Obesos, submetidos à cirurgia bariátrica GV ou BGYR ou BGA
- Praticantes de exercício físico aeróbio ou anaeróbio.

### 4.2.2 Critérios de exclusão

Artigos com leitura indisponível, bem como artigos que não atendiam ao objetivo da pesquisa, com foco principal em outros aspectos, como simples citação da MI pós-cirurgia bariátrica, tipos de CB e outros relacionados que não avaliassem o impacto e a mudança da MI após a cirurgia de redução de peso. Também foram excluídos comentários, artigos de modelo animal, resumos de conferências e relatos de casos foram excluídos, assim como, estudos com dados de desfechos incompletos ou intervenções que incluíam um componente dietético, suplemento alimentar, probióticos, prebiótico ou antibióticos.

- Estudos não humanos
- Populações pediátricas
- Adulto obeso sedentário.

Por fim, foram selecionados 93 ensaios clínicos nas bases de dados, porém 19 ECR foram estudados e analisados, com o objetivo de explicitar o desfecho do tema abordado. A pesquisa não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (**Figura 1 - Fluxograma de Prisma**).

### 4.3 PROTOCOLO DO ESTUDO

Em uma primeira busca nas bases de dados Pubmed, foi inserido os termos “eixo intestino-músculo”, encontrou-se apenas três ECR, os quais foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão da revisão. Os artigos excluídos apresentavam intervenção de probióticos, intervenção de um suplemento alimentar patentado e o outro ECR foi excluído pois foi realizado com idosos maior de 65 anos, não atendendo aos critérios da pesquisa.

Em uma segunda busca nas bases de dados Pubmed, inserindo os termos “obesidade”, “cirurgia bariátrica”, “exercício físico”, foram encontrados 46 ECR, dos quais, apenas 10 foram incluídos por atender aos critérios da pesquisa. Utilizando os mesmos descritores, na base de dados Lilacs foram encontrados 5 ECR e todos excluídos. Na base de dados Scielo, foram encontrados 5 ECR, sendo que apenas 1 foi incluído, e os demais excluídos por não atenderem aos critérios da pesquisa.

Finalmente, em uma terceira busca nas bases de dados Pubmed, inserindo os termos “obesidade”, “cirurgia bariátrica”, “microbiota intestinal”, foram encontrados nove ECR, dos quais dois ECR foram incluídos por atender aos critérios da pesquisa. Utilizando os mesmos termos, a pesquisa encontrou na base de dados Lilacs 23 estudos foram selecionados, porém, apenas seis foram incluídos na revisão. Na base de dados Scielo, foram encontrados 5 ECR, sendo que três ECR foram repetidos e dois tiveram intervenção de probióticos.

### 4.4 EXTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

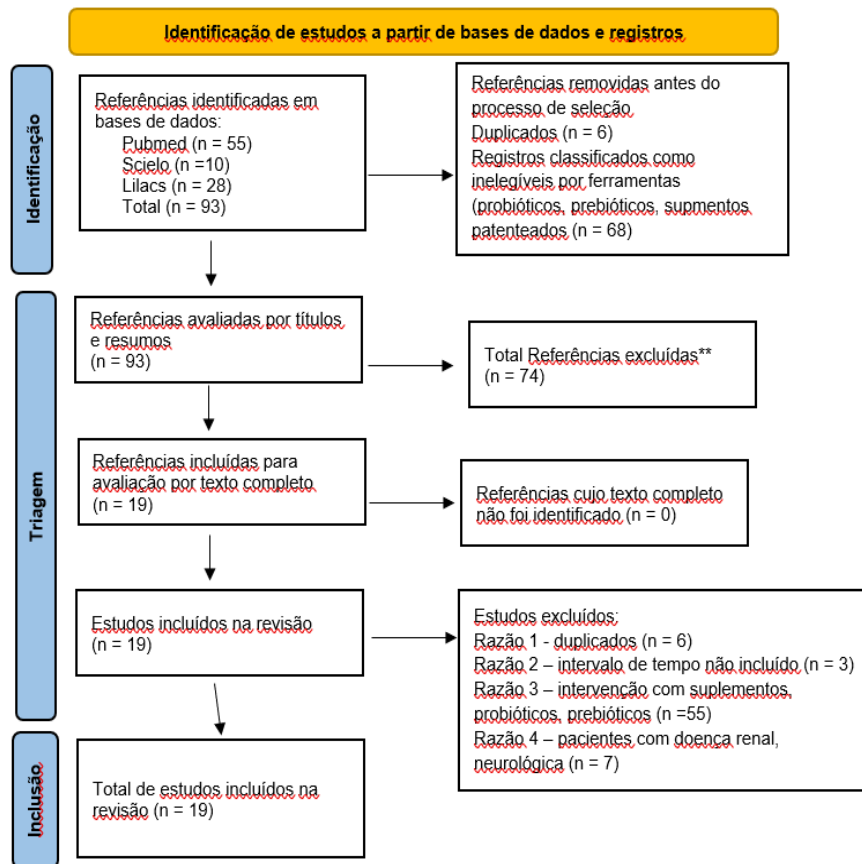
Os dados selecionados manualmente, foram extraídos e divididos em duas tabelas. A **tabela 3.1** (Anexo III) mostra as características dos estudos e dos participantes, os objetivos, protocolo dos estudos, resultados e conclusão, usando os seguintes termos: “*obesity*” and “*bariatric surgery*” and “*gut microbiota*”. Na **Tabela 3.2** (Anexo III) mostra as características dos estudos e dos participantes, os objetivos, protocolo dos estudos, resultados e conclusão, usando os seguintes termos: “*obesity*” and “*bariatric surgery*” and “*physical exercise*”.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PESQUISAS EM BANCO DE DADOS

O fluxograma PRISMA na **Figura 1** ilustra de forma detalhada o processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão sistemática. A busca inicial nos bancos de dados resultou em 93 artigos, e após a leitura do título e resumo, 74 foram estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade da pesquisa e 19 estudos foram elegíveis para inclusão nesta revisão. As principais razões para a exclusão foram a falta de relevância para a temática do estudo, a ausência de dados sobre o impacto da CB na MI, intervenção com probióticos e/ou suplemento alimentar patentado ou uso de metodologias inadequadas. Todo esse processo está registrado de acordo com as diretrizes PRISMA, que proporciona uma visão clara do percurso dos artigos desde a busca inicial até a seleção final.

**Figura1.** Fluxograma PRISMA ((*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), do processo de busca nas bases de dados, com os seguintes descritores:



Após a triagem dos estudos e uma compreensão profunda dos perfis dos microrganismos intestinais e o impacto na capacidade física pós CB, a presente revisão sistemática contribuirá para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o manejo da obesidade. A confirmação dos benefícios metabólicos estabelecidos, fornecerá uma estratégia terapêutica inovadora e promissora, que poderá ser implementada em nível global para a prevenção e gerenciamento da obesidade e disfunção metabólica.

## 5.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os dados dos ECR incluídos estão apresentados na **Tabela 3.1 e 3.2**, organizados conforme as informações de cada autor. A tabela inclui o ano em que cada pesquisa foi realizada, título, o número de participantes, objetivo do estudo, protocolo de pesquisa e metodologia, resultados e conclusão do estudo. Por fim, a tabela informa a intervenção proposta em cada estudo, permitindo uma comparação abrangente entre os diferentes trabalhos e suas respectivas metodologias. Essa apresentação facilita a análise dos estudos, as variações nas abordagens e nos resultados das intervenções estudadas.

A **tabela 3.1**, utilizou os seguintes descritores nas bases de dados: *obesity and bariatric surgery and gut microbiota* sendo que oito estudos atenderam aos critérios e a **Tabela 3.2** utilizou os seguintes descritores associando *obesity and bariatric surgery and physical exercise*, sendo que 11 ECR foram incluídos.

## 5.3 DISCUSSÃO DOS ESTUDOS E ACHADOS RELEVANTES

De acordo com os estudos analisados, cada um, contribuiu com *insights* valiosos para a compreensão do eixo intestino-músculo e sua relevância para pacientes bariátricos. A obesidade é uma condição de saúde global complexa e a CB é reconhecida como o tratamento mais eficaz, promovendo perda de peso sustentada e melhora de comorbidades metabólicas associadas. No entanto, seus efeitos vão além da simples restrição ou má absorção calórica, revelando uma complexa interação entre a MI, o metabolismo do hospedeiro e a função de diversos órgãos, incluindo o músculo esquelético. A análise dos estudos (**Tabela 3.1**) aprofundou as evidências científicas sobre o eixo intestino-músculo em pacientes bariátricos, com foco especial nas alterações da MI.

Nos últimos anos, a comunidade científica tem dedicado atenção crescente ao papel da MI na patogênese da obesidade e na mediação dos efeitos benéficos da CB. A tabela 3.1 sintetizou os achados de oito estudos que investigaram as intrincadas relações entre a CB, as alterações na MI e os resultados metabólicos em pacientes com obesidade. A análise conjunta dos estudos, revelou que a CB, por si só, induz alterações significativas e persistentes na MI, com um aumento de bactérias benéficas e redução de marcadores inflamatórios, o que contribui para os benefícios metabólicos e melhoria da saúde geral, porém, a natureza e a magnitude dessas mudanças variam consideravelmente dependendo do tipo de procedimento cirúrgico realizado (92).

A MI desempenha um papel vital na saúde muscular e na capacidade física de pacientes bariátricos. Uma MI saudável tem sido associada a uma maior diversidade, redução da inflamação crônica de baixo grau e menor perda de massa magra, sugerindo que a modulação da MI pode ser uma estratégia eficaz para mitigar a perda muscular em pacientes pós-bariátricos (73).

Pacientes com maior diversidade microbiana tendem a apresentar melhor recuperação da capacidade física e menor incidência de complicações pós-operatórias (87). A disbiose intestinal, por outro lado, tem sido associada a um maior risco de sarcopenia pós-operatória, destacando a importância de um equilíbrio saudável da MI para a preservação muscular (90).

A otimização da ingestão proteica é crucial para a preservação muscular em pacientes bariátricos, com dietas ricas em proteínas associadas a uma menor perda de massa magra e melhor desempenho em testes de força (86). A suplementação com aminoácidos essenciais e a ingestão adequada de proteínas são fundamentais para minimizar a perda muscular e otimizar a recuperação funcional (91).

A inflamação sistêmica também desempenha um papel na perda muscular pós-cirurgia. Níveis elevados de citocinas inflamatórias foram correlacionados com maior perda de massa muscular e menor recuperação da força muscular. A modulação da inflamação, seja através da dieta, suplementação ou EF, pode ser um alvo terapêutico para preservar a massa muscular (88).

Portanto, a análise conjunta dos estudos apresentados, revelaram uma narrativa coesa sobre os efeitos da CB na MI e suas implicações para a saúde muscular e capacidade física. Pajewski *et al.* (81) demonstraram que a CB induz alterações significativas na composição da MI em pacientes superobesos, com

destaque para uma redução significativa do filo Proteobacteria, aumento da diversidade microbiana e mudanças persistentes na composição bacteriana entre diferentes técnicas cirúrgicas, como o BGYR e a GV. A alteração da microbiota é um evento central e consistente após a CB, servindo como ponto de partida para diversas adaptações metabólicas no hospedeiro (81,35).

O impacto diferencial dos tipos de CB, como o BGYR demonstrou consistentemente induzir as alterações mais profundas e substanciais na composição e função da MI quando comparado à GV e à BGA (80, 35, 79, 71). O estudo de Dang *et al.* (79) foi particularmente claro, mostrando que o BGYR levou a reduções na diversidade alfa, demonstrou aumento do filo Proteobactéria e diminuição de Firmicutes, enquanto a GV resultou em alterações mínimas na MI (79). De forma semelhante, Lee *et al.* (71) observaram que, para uma perda de peso similar, o BGYR promoveu o maior número de alterações em espécies bacterianas.

Em relação às alterações na composição e diversidade da MI, os resultados sobre a diversidade são mistos. Alguns estudos relataram uma diminuição na diversidade após a CB, especialmente o BGYR (79,82), enquanto outros sugeriram um aumento (71), necessitando de mais estudos com protocolos bem definidos. Estudo de Aron-Wisnewsky *et al* (35), confirmaram também que a obesidade severa está associada à disbiose da MI e que a CB melhora significativamente o ecossistema microbiano intestinal ao aumentar a riqueza de genes microbianos, que é notavelmente baixa em pacientes com obesidade grave, porém, a recuperação do ecossistema microbiano não é completa, e muitos pacientes permanecem com uma microbiota “empobrecida” mesmo após melhorias metabólicas significativas (35).

Em termos de composição, as alterações mais consistentemente relatadas incluíram: aumento de Proteobacteria, que foi frequentemente observado após o BGYR (79,82), embora um estudo em pacientes super obesos tenha encontrado uma redução (81); alterações em Firmicutes e Bacteroidetes, onde a relação entre esses os dois filós (F/B) é frequentemente alterada, com estudos apontando para uma diminuição de Bacteroidetes e alterações variáveis em Firmicutes após o BGYR (79,80,82); aumento de bactérias benéficas produtoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia*, que estão associadas a um intestino saudável e à remissão do DM2, o que foi um achado promissor (71,80).

Em relação a MI, perda de peso e saúde metabólica, os estudos

estabeleceram uma ligação direta entre as alterações na MI e os resultados clínicos. Pajewski & de Oliveira (81) observaram que pacientes com menor perda de peso exibiam um perfil microbiano distinto com aumento de Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes (81). Da mesma forma, Murphy *et al.* (80) identificaram que a presença pré-operatória de espécies distintas estavam associadas à persistência do DM2 após a CB.

O estudo de De Maio *et al.* (83) analisou uma perspectiva importante sobre o estado pré cirúrgico, concluindo que a obesidade grave por si só, e não necessariamente a SM, é a principal condição que afeta o perfil da MI, reforçando a ideia de que a obesidade cria um ambiente intestinal disbiótico que a CB visa em parte corrigir (83).

Dang *et al.* (79) evidenciaram que tanto BGYR quanto GV induzem alterações substanciais e duradouras nas comunidades microbianas. Portanto, a CB representa uma intervenção poderosa que remodela profundamente a fisiologia do hospedeiro, com a MI atuando como um mediador chave de benefícios metabólicos.

Como conclusão, a análise coletiva dos oito estudos (Tabela 3.1) analisados, demonstrou a existência do eixo intestino-músculo que é significativamente influenciado pela cirurgia (81), especialmente o BGYR, atua como um poderoso modulador da MI. Essas alterações estão intrinsecamente ligadas aos benefícios metabólicos da cirurgia, incluindo a perda de peso e a remissão do diabetes. O BGYR consistentemente induz mudanças mais drásticas, alterando a diversidade e a composição da MI, incluindo o aumento de bactérias benéficas, favorecendo um perfil metabólico mais saudável. Embora a CB seja uma ferramenta transformadora, podem ser necessárias estratégias adjuvantes, como intervenções dietéticas direcionadas ou uso de probióticos e prebióticos, para otimizar a saúde do ecossistema intestinal e maximizar os benefícios a longo prazo dos pacientes (35).

A análise dos estudos (**Tabela 3.2**) aprofundou as evidências científicas sobre o eixo intestino-músculo em pacientes bariátricos, com foco especial na sua relação com a capacidade física e a função muscular. Em conjunto, os estudos apresentados revelaram uma narrativa coesa sobre os efeitos da CB na MI e suas implicações para a saúde muscular e capacidade física.

A pesquisa sobre o eixo intestino-músculo (12) forneceu o elo mecanístico que conecta as alterações na MI à função muscular. Os principais mecanismos incluem: 1. Metabólitos como AGCC produzidos pela MI tem efeitos anti-

inflamatórios e pode influenciar o metabolismo energético muscular. 2. A CB pode melhorar a função da barreira intestinal, reduzindo a translocação de LPS e, conseqüentemente, a inflamação sistêmica que afeta negativamente o músculo. 3. A MI pode influenciar a absorção de aminoácidos e a síntese de proteínas musculares. 4. Diminuição de marcadores inflamatórios que afetam negativamente a função muscular. Por fim, esses mecanismos explicam como as mudanças na MI, induzidas pela CB, podem impactar positivamente o ambiente metabólico e inflamatório, criando condições mais favoráveis para a função muscular, mesmo que a força não aumente sem estímulo adicional (12).

Lehmann *et al.* (84) mostrou os efeitos do EF estruturado na perda de peso, investigando os efeitos de diferentes modalidades de exercício (força vs. resistência) na perda de peso após BGYR. Ambas as modalidades de exercício foram igualmente eficazes para potencializar a perda de peso e redução da MG quando comparadas ao grupo controle. Especificamente, o grupo de intervenção combinado (força vs. resistência) apresentou uma perda de peso adicional de 2,5 kg e redução de 3,0 kg na MG. Interessantemente, o EF não demonstrou benefícios adicionais nos parâmetros metabólicos (glicose e lipídios) além dos já obtidos pela cirurgia. O estudo concluiu que embora a CB promova perda de peso e MG, a massa muscular pode ser comprometida, ressaltando a necessidade de intervenções para preservar a força muscular. Este achado é corroborado por Gil *et al.* (88), que demonstraram que o EF após a CB é crucial para o remodelamento muscular, prevenindo a perda de massa magra e melhorando a força e a capacidade funcional dos pacientes.

Estudo de Mendes *et al.* (69), explorou uma área pouco investigada, ou seja, a interação entre EF e os hormônios leptina e grelina, importantes na regulação do apetite. Embora o estudo seja piloto, sugeriu que o EF pode ajudar a manter níveis mais estáveis de leptina, o que é benéfico para a preservação muscular. Os resultados revelaram que o EF teve um efeito protetor sobre os níveis de leptina, mantendo-os mais estáveis em comparação com o grupo controle, onde houve uma diminuição significativa. Esta descoberta é particularmente relevante, pois níveis mais baixos de leptina foram associados a maior perda de massa muscular e densidade óssea, sugerindo que a manutenção de níveis adequados pode ser crucial para prevenir a sarcopenia e osteoporose.

Merege-Filho *et al.* (85) aprofundaram essa relação, mostrando que EF modifica a conectividade funcional do cérebro e as redes cerebrais funcionais. Os

resultados mostraram que o grupo que exercitou aumentou a conectividade entre o hipotálamo e regiões sensoriais, além de diminuir a conectividade de redes associadas ao comportamento alimentar desregulado, reduziu inflamação, otimizou a perda de peso e preservou massa muscular em mulheres após a CB, o que pode ter implicações diretas no controle da ingestão alimentar e, conseqüentemente, na composição corporal e saúde muscular. Os achados sugerem que o EF pode ajudar a “normalizar” circuitos cerebrais envolvidos no controle da ingestão alimentar.

Gil *et al.* (86), em seu estudo forneceu evidências robustas sobre os mecanismos moleculares pelos quais o EF preserva a massa muscular após CB, demonstrando que o exercício não apenas atenuou a perda de massa magra, mas também reverteu a perda de força muscular. A análise histológica revelou aumento na área de secção transversa das fibras musculares, maior capilarização e aumento no conteúdo de células satélites, fornecendo uma base fisiológica sólida para os benefícios observados.

Marc-Hernández *et al.* (87), relatou sobre o desafio de prevenção do reganho de peso a longo prazo e investigou os efeitos de um programa de exercícios de alta intensidade aplicado três anos após a CB. Os resultados mostraram que um programa de exercícios de alta intensidade foi eficaz na redução da MG (-2,5 kg), glicemia (-13,4 mg/dl) e colesterol (-24,6 mg/dl), podendo prevenir o reganho de peso, enquanto o grupo controle apresentou aumento de peso e de MG. Crucialmente, os benefícios foram perdidos dois meses após a interrupção do programa, destacando a necessidade de adesão contínua ao exercício a longo prazo para a manutenção dos benefícios da cirurgia.

Estudo de Freitas Jr *et al.* (88), identificou uma redução da inflamação sistêmica com a perda de peso pós CB. Embora não tenha focado especificamente no exercício, o estudo demonstrou reduções significativas em marcadores inflamatórios como TNF- $\alpha$  após CB, estabelecendo a base para os efeitos anti-inflamatórios adicionais que o EF pode proporcionar. A modulação dessa inflamação, seja por meio da dieta ou de outras intervenções, pode ser um caminho relevante para preservar a massa muscular.

Coleman *et al.* (89) mostraram que programas de EF adaptados e supervisionados podem levar a melhorias significativas na força, na capacidade funcional (flexibilidade) e mobilidade dos pacientes pós CB e tais benefícios foram mantidos após 6 meses sem supervisão direta, sugerindo mudanças

comportamentais duradouras. Como conclusão, o estudo reforçou que a CB, apesar de eficaz na perda de peso, pode levar à perda de massa muscular, afetando a capacidade física. O EF, especialmente o de força, melhora a força muscular, a MI e reduz inflamação, modulando o eixo intestino-músculo. Estratégias nutricionais adequadas e manutenção de uma MI equilibrada são essenciais para otimizar a recuperação e a capacidade física pós cirurgia.

Woodlief *et al.* (90), estabeleceu uma relação dose-resposta entre volume de exercício e benefícios para a saúde. A análise revelou que volumes modestos de EF proporcionam melhorias na sensibilidade à insulina, mas volumes maiores são necessários para induzir perda de peso adicional, alterações na composição corporal e melhorias na aptidão cardiorrespiratória e capacidade mitocondrial do músculo esquelético, reforçando a ideia de que a intensidade e a continuidade do exercício são cruciais.

Coen *et al.* (91) e Coen *et al.* (92), aprofundou em seu estudo o entendimento dos mecanismos moleculares pelos quais o exercício melhora o metabolismo e demonstrou que o EF melhora a respiração mitocondrial muscular, a oxidação lipídica e a sensibilidade à insulina, além de induzir remodelação da cardiolipina e reduzir esfingolipídios específicos (ceramidas) associados à RI. Estes achados fornecem uma base mecanística sólida para os benefícios metabólicos observados após CB, destacando seu papel multifacetado na saúde metabólica e muscular.

Diante dos estudos apresentados na **tabela 3.2**, constatou-se a uniformidade no desenho experimental, ou seja, ECR controlados, demonstrando evidências moderadas e em geral consistentes, apesar da divergência de durabilidade e a heterogeneidade de protocolos sobre o tema. Esta convergência metodológica fortalece significativamente as conclusões, pois elimina vieses de seleção e permite estabelecer relações causais entre exercício e desfechos. Os estudos apresentaram amostras que variaram de 21 participantes (87) a 128 participantes (92). O *Timing* das intervenções também demonstrou um padrão consistente em parte, ou seja, oito dos 11 estudos iniciaram as intervenções de EF entre 3-6 meses após a CB (85, 86, 87, 89, 90, 90, 91, 92), com apenas duas exceções, onde um ECR (69) não especificou claramente o *timing* e outro ECR (87) iniciou 3 anos após a CB. Esta convergência sugeriu uma evidência clínica moderada sobre o período ideal para início do EF, quando a recuperação cirúrgica está consolidada e os benefícios ainda podem ser maximizados.

Em relação a duração das intervenções, o padrão foi de seis meses, onde sete estudos utilizaram intervenções de 6 meses (84,69,86,89,90,91,92), enquanto apenas Marc-Hernández *et al.* (87) utilizaram cinco meses e Mendes *et al.* (69) utilizaram 16 semanas. Esta convergência em seis meses sugeriu que este período é suficiente para induzir adaptações significativas e viável do ponto de vista clínico.

Os estudos exploraram diferentes modalidades de EF aeróbico mais EF de resistência combinado (86,89,91,92). Dois estudos fizeram uma comparação entre modalidades (84) de força vs. resistência e outro de alta intensidade (87). Um único estudou analisou dose-resposta (90). Esta diversidade metodológica é estrategicamente valiosa, pois permite avaliar diferentes aspectos da prescrição de exercício, desde a modalidade ideal até a dosagem necessária.

Achados com evidências moderadas e geralmente consistentes, devido a heterogeneidade de protocolos, mostraram eficácia e concluíram que o EF proporciona benefícios adicionais aos obtidos pela CB isoladamente. Efeitos positivos em seis estudos (84,86,87,89,90,92), demonstraram melhorias especificamente uma maior perda de peso quando o EF é adicionado à cirurgia, preservação / aumento da massa magra e redução da MG, com estudo de Lehmann *et al.* (84) que quantificou uma perda adicional de 2,5 kg de peso total e 3,0 kg de MG, enquanto Marc-Hernández *et al.* (87) observaram uma redução de 2,5 kg na MG com EF de alta intensidade.

O reganho de peso é um dos problemas mais comuns e preocupantes a longo prazo após CB. Marc-Hernandez *et al.* (87) investigou uma intervenção de alta intensidade e curta duração (5 meses), 3 anos após GV, em pacientes que já apresentavam reganho de peso, mostrando resultados positivos durante o programa, mas sem sustentabilidade após dois meses de interrupção.

Este achado contrasta com o estudo de Coleman *et al.* (89), que observaram manutenção dos benefícios funcionais após seis meses de um programa de intensidade moderada e longa duração (12 meses), em pacientes mais próximos da CB. O foco foi desenvolver capacidade funcional através de EF adaptados às necessidades específicas dos pacientes bariátricos. Como resultado, observaram manutenção dos benefícios funcionais após seis meses. Enquanto Marc-Hernandez *et al.* (87) buscaram máxima eficácia em curto prazo com EF de alta intensidade.

Coleman *et al.* (89) priorizaram sustentabilidade e duração com uma abordagem funcional de intensidade moderada. Concluindo, o primeiro estudo

demonstrou que EF intensos podem temporariamente reverter o reganho de peso, mas requerem continuidade, enquanto o segundo estudo mostrou que EF funcionais adaptados melhoram a capacidade física de forma duradoura quando incluem estratégias de manutenção. Esses achados sugerem que os diferentes tipos de benefícios têm divergências de durabilidades e adesão; sendo que os benefícios metabólicos podem ser mais transitórios e os benefícios funcionais mais duradouros.

Os estudos demonstraram que EF de força e resistência foram igualmente eficazes para perda de peso, sugerindo que a modalidade pode ser menos importante que a adesão. Contudo, outros estudos sugeriram benefícios específicos, como EF de resistência, melhorou a preservação muscular (86); EF combinado, melhorou benefícios metabólicos (91,92) e EF de alta intensidade, foi bastante eficaz para prevenção de reganho de peso pós CB (87).

Outra evidência demonstrada foi a preservação da função muscular, como prioridade clínica na sarcopenia. Estudo de Gil *et al.* (86) e Coleman *et al.* (89) abordaram diretamente a preservação muscular, ambos demonstrando que o EF atenua a perda de massa magra e melhora a função física.

O EF não é um complemento opcional, mas um componente integral e essencial do tratamento pós-CB. Esta conclusão é suportada por evidências, metodologias robustas entre os estudos analisados. A força desta evidência reside não apenas na unanimidade das conclusões, mas na complementaridade dos achados, que juntos forneceram uma compreensão abrangente dos mecanismos, dos benefícios e aplicações práticas do exercício no contexto da CB.

Estudo de Coen *et al.* (91,92) demonstraram melhorias na função mitocondrial, modulação de lipídios intramusculares e aumento da sensibilidade à insulina; a nível celular, estudo de Gil *et al.* (86) mostraram remodelação das fibras musculares, aumento da capilarização e proliferação de células satélites. Em nível sistêmico, múltiplos estudos (93,86,89) demonstraram melhorias na composição corporal, perda de peso e aptidão cardiorrespiratória. Em nível hormonal, estudo de Mendes *et al.* (69) revelou efeitos protetores sobre hormônios reguladores do apetite e ainda, estudo de Merege-Filho *et al.* (85) mostraram que o EF após CB aumenta a conectividade do hipotálamo com regiões sensoriais, melhorando o controle do apetite e das redes cerebrais envolvidas na alimentação, otimizando a perda de peso. Essas descobertas reforçam a importância da EF no manejo pós operatório para otimizar os efeitos metabólicos da cirurgia.

Os estudos se complementam de forma notável, criando um panorama abrangente dos benefícios do EF, como: prevenção da sarcopenia pós CB (86), enquanto Coleman *et al.* (89) demonstraram a aplicação prática através de programas adaptados. Estudo de Marc-Hernández *et al.* (87) abordaram o desafio do reganho de peso, enquanto Coleman *et al.* (89) mostraram a manutenção de benefícios funcionais. Estudo de Woodlief *et al.* (90) forneceram orientações sobre dosagem, enquanto Lehmann *et al.* (84) mostraram que diferentes modalidades são igualmente eficazes. Pajceki *et al.* (81) e Aron-Wisnewsky *et al.* (35) demonstraram que a CB induziu alterações significativas na composição da MI, com destaque para a redução do filo Proteobacteria, aumento da diversidade bacteriana e mudanças persistentes na composição bacteriana. Essas mudanças são consistentes entre BGYR e GV, conforme apontado por Dang *et al.* (79) e De Maio *et al.* (82).

Em suma, a análise dos estudos, revelaram que a CB, embora seja uma ferramenta poderosa para a perda de peso, deve ser complementada por intervenções que visem à preservação muscular e à melhoria da capacidade física. O eixo intestino-músculo, influenciado pela MI, pela inflamação e modulado pelo EF e nutrição, desempenha um papel central nesse processo. A compreensão aprofundada dessas interações, assim como o entendimento da comunicação bidirecional entre microbiota e músculo esquelético é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas. A CB, embora eficaz na promoção da perda de peso e na melhoria de comorbidades associadas a obesidade, apresenta desafios significativos relacionados a manutenção da massa muscular e à capacidade física. Nesse contexto, a interação complexa entre intestino e músculo, emerge como um fator crucial na modulação desses resultados em pacientes pós-bariátricos.

Programas de EF estruturados e individualizados, tanto de força quanto de resistência, contribuem para uma maior perda de peso e gordura, embora a massa livre de gordura possa diminuir inicialmente (84). É notável que o EF regular pode modular positivamente a MI, o que, por sua vez, influencia a recuperação muscular e a manutenção da perda de peso (85). Em particular, o treinamento de força tem se mostrado eficaz não apenas na melhoria da força muscular, mas também no aumento da diversidade da MI, sugerindo uma interação benéfica entre o exercício e a saúde intestinal (89). Além disso, a combinação de exercício com a CB pode otimizar os resultados, com a MI atuando como um mediador importante (85).

A presente revisão sistemática abordou os benefícios do eixo intestino-músculo, bem como a influência de intervenções como o EF e saúde da MI na capacidade física de pacientes bariátricos, com base nos ECR incluídos. A alteração da MI é um evento central e consistente após a CB, servindo como ponto de partida para diversas adaptações metabólicas no hospedeiro. A análise integrada da literatura permitiu responder de forma abrangente aos objetivos propostos nesta pesquisa, revelando que o eixo intestino-músculo representa um paradigma fundamental para compreender os desfechos clínicos e funcionais da CB.

O eixo intestino-músculo não é uma via unidirecional, mas sim um sistema de comunicação bidirecional e dinâmico, no qual as alterações induzidas pela cirurgia na MI desencadeiam uma cascata de eventos moleculares e metabólicos que impactam diretamente a saúde muscular e a funcionalidade física dos pacientes.

Em relação às alterações da MI após a CB, a literatura evidenciou de forma moderada mudanças na composição do ecossistema microbiano, com aumento da diversidade e reequilíbrio taxonômico após BGYR/GV, com maior magnitude em BGYR. Observou-se uma redução da proporção de bactérias do filo Firmicutes em relação aos Bacteroidetes, além de um aumento na abundância de gêneros benéficos como *Akkermansia* que promovem uma reversão parcial do perfil disbiótico característico da obesidade, aproximando a MI pós-cirúrgica daquela encontrada em indivíduos eutróficos. Importante ressaltar que essas mudanças não são meramente quantitativas, mas refletem uma reorganização funcional do microbioma, com implicações diretas na capacidade de fermentação de substratos, na produção de metabólitos bioativos e na interação com o sistema imunológico do hospedeiro, porém os estudos mostraram alta heterogeneidade metodológica, sugerindo, mais estudos com protocolos homogêneos.

Como objetivo secundário da revisão os estudos analisados demonstraram uma evidência moderada de associação entre as mudanças na MI e benefícios metabólicos. A MI remodelada desempenha um papel ativo nesses processos, não sendo apenas uma consequência passiva da perda de peso. Através da modulação da extração de energia da dieta, da produção de hormônios intestinais como o GLP-1 e PYY, e da regulação do metabolismo energético do hospedeiro, a nova configuração microbiana contribui para a manutenção da perda ponderal e para a remissão de comorbidades, reforçando a importância de estratégias que visem preservar e otimizar a saúde intestinal no período pós-operatório.

Ao identificar os mecanismos moleculares envolvidos no eixo intestino-músculo, a pesquisa revelou que os AGCCs constituem os principais mediadores dessa comunicação. Esses metabólitos produzidos pela fermentação bacteriana de fibras alimentares, atuam como moléculas sinalizadoras com múltiplas funções: modulam a inflamação sistêmica, melhoram a sensibilidade à insulina no músculo, promovem a biogênese mitocondrial e podem até influenciar a expressão de genes relacionados ao metabolismo proteico. Por outro lado, a disbiose está associada ao aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de LPS para a circulação sistêmica desencadeando um estado inflamatório de baixo grau que compromete a função muscular, acelera o catabolismo proteico e contribui para a resistência anabólica. A CB, ao restaurar parcialmente a integridade da barreira intestinal e a composição microbiana, interrompe esse ciclo vicioso, criando um ambiente metabólico mais favorável à preservação da massa magra.

Finalmente, ao avaliar o impacto dessas alterações na massa muscular e na capacidade física dos pacientes, a pesquisa permitiu concluir que a preservação da função muscular no pós-operatório é de magnitude variável e dependente da aderência ao EF, sendo mediada pela redução da inflamação crônica, pela melhora da sensibilidade à insulina e pelo fornecimento contínuo de metabólitos benéficos produzidos pela MI. Embora a perda de peso após a CB inevitavelmente inclua alguma perda de massa magra, a otimização da saúde intestinal associada ao EF (força, resistência, HIIT) pode mitigar significativamente esse efeito adverso.

Pacientes que mantêm uma MI diversificada e funcional, associada a um aporte proteico adequado e à prática regular de EF resistidos, apresentam melhor preservação da massa muscular e, conseqüentemente, melhor capacidade física e qualidade de vida. Esse achado tem implicações clínicas importantes, sugerindo que intervenções nutricionais e EF supervisionado e individualizado devem ser consideradas como parte integrante do protocolo de cuidados pós-bariátricos.

Em síntese, a presente revisão sistemática demonstrou que o eixo intestino-músculo representa um alvo terapêutico promissor para otimizar os resultados da CB. As alterações na MI não são apenas biomarcadores do sucesso cirúrgico, mas agentes ativos que modulam o metabolismo sistêmico e a função muscular. A compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares que conectam o intestino ao músculo abre caminho para o desenvolvimento de estratégias personalizadas que visem não apenas a perda de peso, mas também a preservação da massa

magra, a melhora da capacidade funcional e a promoção de um envelhecimento saudável. Futuras pesquisas devem explorar intervenções específicas e individualizadas baseadas no microbioma, com o objetivo de maximizar os benefícios do eixo intestino-músculo e melhorar os desfechos clínicos e funcionais dos pacientes submetidos à CB.

O sucesso e a otimização da capacidade física em pacientes bariátricos, depende de uma abordagem multifatorial. A modulação do eixo intestino-músculo através de uma dieta saudável rica em compostos bioativos e do EF surge como uma estratégia promissora para potencializar os benefícios da cirurgia, visando não apenas a perda de peso, mas também a melhora da composição corporal e da função muscular.

## 6 CONCLUSÃO

Os estudos analisados reforçam a importância do eixo intestino-músculo na recuperação e na melhora da capacidade física de pacientes submetidos à CB. A combinação de EF, especialmente de força, modulação da MI, com estratégias nutricionais adequadas com foco em uma ingestão proteica adequada e, quando necessário, na suplementação, são essenciais para apoiar a integridade muscular e otimizar a resposta ao exercício. Tais estratégias emergem como uma abordagem multifacetada para preservar a massa muscular, otimizar a capacidade física e diminuir a inflamação. A compreensão aprofundada dessas interações é essencial para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas, visando uma recuperação completa e duradoura.

A presente revisão sistemática chegou às conclusões que responderam aos objetivos da pesquisa. Ocorrem mudanças na MI pós CB (especialmente BGYR) mostrando um aumento da diversidade e reequilíbrio taxonômico associado a melhora metabólica, com evidência moderada e alta heterogeneidade analítica entre os estudos. Os benefícios do eixo intestino-músculo são mediados por uma profunda remodelação da MI, caracterizados por diminuição da proporção de *Firmicutes/Bacteroidetes* e pelo aumento da abundância dos gêneros *Akkermansia* e *Proteobacteria*, revertendo parcialmente o perfil disbiótico. As alterações na composição e função da MI após a CB não só favorecem a perda de peso e a saúde metabólica, mas também possuem implicações diretas na modulação da inflamação e no metabolismo do músculo esquelético, impactando na capacidade física.

Os mecanismos moleculares que conectam o intestino ao músculo são sólidos, incluem a produção de AGCCs (efeitos anti-inflamatórios e metabólicos) e a modulação da permeabilidade intestinal, que controla o nível de endotoxemia metabólica e inflamação sistêmica. Contudo, a transposição direta desses mecanismos para desfechos clínicos nos ECR ainda é limitada.

O EF, em suas diversas modalidades (força, resistência ou combinado), estruturado e individualizado após CB é um pilar insubstituível pois incrementa os benefícios cirúrgicos com maior perda de MG, preserva e recupera a função muscular e atenua a sarcopenia, porém, a magnitude dos resultados varia por protocolo e depende da aderência ao EF. Ainda, o exercício pode atenuar a perda de massa magra e melhorar a força muscular, exercendo um impacto positivo na

modulação da MI, que por sua vez contribui para a redução da inflamação sistêmica e melhoria da sensibilidade à insulina, criando um ciclo virtuoso que beneficia a saúde metabólica e a funcionalidade muscular. A otimização da saúde intestinal emerge, portanto, como uma estratégia crucial para melhorar os resultados funcionais e qualidade de vida dos pacientes no pós-operatório.

Em síntese, estratégias multifatoriais (CB, EF, nutrição) associadas pela modulação saudável da MI são recomendáveis para otimizar a capacidade física e a composição corporal. A análise aprofundada dos ECR apresentados revelou uma intrincada e fundamental relação entre o eixo intestino-músculo, a capacidade física e resultados pós CB. A perda de peso substancial e a melhoria das comorbidades metabólicas associadas, características da CB são inegáveis, no entanto, a preservação da massa muscular e a otimização da capacidade física emergem como desafios críticos que demandam atenção e intervenções direcionadas.

O sucesso da CB não se restringe apenas à balança, mas se estende à capacidade do paciente de manter uma massa muscular saudável e uma capacidade física robusta a longo prazo. A compreensão do eixo intestino-músculo e a implementação de abordagens integradas que combinem EF personalizado, nutrição otimizada e, potencialmente, modulação da MI, são imperativas para maximizar os benefícios da CB e garantir uma recuperação completa e duradoura, afim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e estabelecendo um novo paradigma focado na saúde integral e funcionalidade a longo prazo.

A presente revisão sistemática demonstrou resultados positivos, mostrando que as alterações da MI de pacientes obesos graves submetidos a CB tem impacto na perda de peso e manutenção do peso perdido especialmente quando associado ao EF, sendo o mesmo um componente essencial, não opcional, no tratamento pós-bariátrico. Porém, a certeza global da evidência é de moderada para baixa, limitada por amostras pequenas, falta de padronização com diferentes protocolos de avaliação da MI e da composição corporal e ausência de meta-análise; pesquisas com ECR maiores, medidas padronizadas para avaliar a MI, função e massa muscular e seguimento dos resultados a longo prazo são prioritárias para proporcionar qualidade de vida ao paciente bariátrico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federação TWO. World Obesity Atlas 2024.
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. [citado 2025 Mai 17]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
4. Wagner NRF, et al. Postoperative changes in intestinal microbiota and use of probiotics in Roux-en-Y gastric bypass and sleeve vertical gastrectomy: an integrative review. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(4):e1400.
5. Debédát J, Clément K, Aron-Wisniewsky J. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep.* 2019;8(3):229-42.
6. Gentile JKA, Oliveira KD, Pereira JG, Tanaka DY, Guidini GN, Cadona MZ, et al. The intestinal microbiome in patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig.* 2022;35:e1707.
7. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun.* 2018;10(3):163-71.
8. Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(5):258-71.
9. Zambrano AK, Paz-Cruz E, Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S, Tamayo-Trujillo R, Guevara-Ramírez P, et al. Microbiota dynamics preceding bariatric surgery as obesity treatment: a comprehensive review. *Front Nutr.* 2024;11:1393182.
10. Bernardes J. Exercício físico reverte perda de massa muscular em mulheres que fizeram cirurgia bariátrica. *Jornal da USP* [Internet]. 2021 Nov 18 [citado 2025 Jun 15]; São Paulo. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/exercicio-fisico-reverte-perda-de-massa-muscular-em-mulheres-que-fizeram-cirurgia-bariatrica/>
11. Coimbra VOR. Caracterização da microbiota intestinal em adultos e idosos com obesidade e submetidos à cirurgia bariátrica: uma revisão sistemática [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2022.
12. Li T, Yin D, Shi R. Gut-muscle axis mechanism of exercise prevention of sarcopenia. *Front Nutr.* 2024;11:1418778.
13. Przewłócka K, Folwarski M, Kaźmierczak-Siedlecka K, Skonieczna-Żydecka K, Kaczor JJ. Gut-Muscle Axis Exists and May Affect Skeletal Muscle Adaptation to Training. *Nutrients.* 2020;12(5):1451.
14. Pillai SS, Gagnon CA, Foster C, Ashraf AP. Exploring the Gut Microbiota: Key Insights Into Its Role in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(11):2709–19.

15. Ahmad AF, Caparrós-Martín JA, Lee S, O'Gara F, Green DJ, Ballal M, et al. Gut Microbiome and Associated Metabolites Following Bariatric Surgery and Comparison to Healthy Controls. *Microorganisms*. 2023;11(5):1126.
16. Saponaro F, Bertolini A, Baragatti R, Galfo L, Chiellini G, Saba A, et al. Myokines and Microbiota: New Perspectives on the Endocrine Muscle-Gut Axis. *Nutrients*. 2024;16(23):4032.
17. Maqoud F, Calabrese FM, Celano G, Mallardi D, Goscilo F, D'Attoma B, et al. Role of Increasing Body Mass Index in Gut Barrier Dysfunction, Systemic Inflammation, and Metabolic Dysregulation in Obesity. *Nutrients*. 2025;17(1):72.
18. Bagheri S, Zolghadri S, Stanek A. Beneficial Effects of Anti-Inflammatory Diet in Modulating Gut Microbiota and Controlling Obesity. *Nutrients*. 2022;14(19):3985.
19. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Löyttyniemi E, Salminen S, et al. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(1):94-104.
20. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. Gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829.
21. Klancica T, Reimer RA. Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. *J Sport Health Sci*. 2020;9(2):110-8.
22. Oduro-Donkor D, Turner MC, Farnaud S, Renshaw D, Kyrou I, Hanson P, et al. Modification of fecal microbiota as a mediator of effective weight loss and metabolic benefits following bariatric surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(5):363-73.
23. Liu R, et al. Changes in the gut microbiome and serum metabolome in obesity and after weight loss intervention. *Nat Med*. 2017;23(7):859-68.
24. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014; 63(12): 1913-20.
25. Vaz M, Pereira SS, Monteiro MP. Metabolomic signatures after bariatric surgery: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):503-19.
26. Shi F, Chen J. Exercise-Induced Short-Chain Fatty Acids: A Novel Therapeutic Target in Type 2 Diabetes Mellitus with Sarcopenia. *Aging Dis*. 2025;16(4).
27. Palmas V, et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep*. 2021;11(1):5532.
28. Winfree K, Bycura D, Santos AC, Shiffer A, Kyman S, Pearson T, et al. Impact of Different Exercise Modalities on the Human Gut Microbiome. *Sports (Basel)*. 2021;9(2):14.
29. Kim MH, et al. Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals. *Sci Rep*. 2020;10(1):19417.

30. Lee HK, et al. Gut microbiome signature of metabolically healthy obese individuals according to anthropometric, metabolic and inflammatory parameters. *Sci Rep.* 2024;14(1):3449.
31. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(4):433-42.
32. Chew W, Lim YP, Lim WS, Chambers ES, Frost G, Wong SH, et al. Gut-muscle crosstalk. A perspective on influence of microbes on muscle function. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1065365.
33. Aukan MI, Skårvold S, Brandsaeter IØ, Rehfeld JF, Holst JJ, Nymo S, et al. Gastrointestinal hormones and appetite ratings after weight loss induced by diet or bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2023;31(2):399-411.
34. Steinert RE, Rehman A, Souto Lima EJ, Agamennone V, Schuren FHJ, Gero D, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes fungal and bacterial microbiota in morbidly obese patients-A pilot study. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236936.
35. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, Ichou F, Kayser BD, Dao MC, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut.* 2019;68(1):70-80.
36. Amin U, et al. Effects of gastric bypass bariatric surgery on gut microbiota in patients with morbid obesity. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2427312.
37. Morales-Marroquin E, Hanson B, Greathouse L, de la Cruz-Munoz N, Messiah SE. Comparison of methodological approaches to human gut microbiota changes in response to metabolic and bariatric surgery: A systematic review. *Obes Rev.* 2020;21(8):e13025.
38. Shi Q, Wang Q, Zhong H, Li D, Yu S, Yang H, et al. Roux-en-y gastric bypass improved insulin resistance by altering the human gut microbiome and alleviating endotoxemia. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5554991.
39. Juárez-Fernández M, et al. Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Gut Microbiota Composition and Faecal Metabolome Related to Obesity Remission. *Nutrients.* 2021;13(8):2519.
40. Jang LG, Choi G, Kim SW, Kim BY, Lee S, Park H. The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019;16(1):21.
41. McCall LM, Ackerman KE. Repercussões endócrinas e metabólicas da deficiência energética relativa no esporte. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(3):149-55.
42. Jovanović GK, Mrakovcic-Sutic I, Pavičić Žeželj S, Šuša B, Rahelić D, Klobučar Majanović S. The Efficacy of an Energy-Restricted Anti-Inflammatory Diet for the Management of Obesity in Younger Adults. *Nutrients.* 2020;12(11):3583.

43. Dinu M, Pagliai G, Angelino D, Rosi A, Dall'Asta M, Bresciani L, et al. Efeitos de dietas populares em parâmetros antropométricos e cardiometabólicos: uma revisão abrangente de meta-análises de ensaios clínicos randomizados. *Adv Nutr.* 2020;11(4):815-33.
44. McKenna CF, Salvador AF, Hughes RL, Scaroni SE, Alamilla RA, Askow AT, et al. Higher protein intake during resistance training does not potentiate strength, but modulates gut microbiota, in middle-aged adults: a randomized control trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(5):E834-E845.
45. Van der Beek CM, et al. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism.* 2018;87:25-35.
46. Nikkhah A, et al. The critical role of gut microbiota dysbiosis in skeletal muscle wasting: a systematic review. *J Appl Microbiol.* 2022;134(1):lxac014.
47. Merelim AS, Zacca R, Moreira-Gonçalves D, Costa PP, Baptista LC. Distinct exercise modalities on GUT microbiome in sarcopenic older adults: study protocol of a pilot randomized controlled trial. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1504786.
48. Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, Nouvenne A, Ridolo E, Meschi T. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exerc Immunol Rev.* 2019;25:84-95.
49. Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, Coslovsky M, Soederlund L, Lyngbaek MP, et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2020;63(2):362-73.
50. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 2016;4:42.
51. Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, Holmes E. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut.* 2018;67(4):625-33.
52. Yin Y, Guo Q, Zhou X, Duan Y, Yang Y, Gong S, et al. Role of brain-gut-muscle axis in human health and energy homeostasis. *Front Nutr.* 2022;9:947033.
53. Couvert A, et al. Effects of a Cycling versus Running HIIT Program on Fat Mass Loss and Gut Microbiota Composition in Men with Overweight/Obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 2024;56(5):839-50.
54. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(4):747-57.
55. Palmisano S, Campisciano G, Silvestri M, Guerra M, Giuricin M, Casagrande B, et al. Changes in Gut Microbiota Composition after Bariatric Surgery: a New Balance to Decode. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(8):1736-46.

56. Hintikka JE, Ahtiainen JP, Permi P, Jalkanen S, Lehtonen M, Pekkala S. Aerobic exercise training and gut microbiome-associated metabolic shifts in women with overweight: a multi-omic study. *Sci Rep.* 2023;13(1):11228.
57. Frampton J, Murphy KG, Frost G, Chambers ES. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab.* 2020;2(9):840-8.
58. Wei M, Huang F, Zhao L, Zhang Y, Yang W, Wang S, et al. A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility. *EBioMedicine.* 2020;55:102766.
59. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, Savastano S, et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):10-9.
60. Yin M, Wang Y, Han M, Liang R, Li S, Wang G, et al. Mechanisms of bariatric surgery for weight loss and diabetes remission. *J Diabetes.* 2023;15(9):736-52.
61. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(1):69-75.
62. Karačić A, Zonjić J, Stefanov E, Radolović K, Starčević A, Renko I, et al. The Role of Gut Microbiota in the Development and Progression of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(15):3985.
63. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:k2179.
64. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369-79.
65. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71.
66. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135.
67. De Luca M, et al. Scientific evidence for the updated guidelines on indications for metabolic and bariatric surgery (IFSO/ASMBS). *Surg Obes Relat Dis.* 2024; 20(8): 991-1025.
68. Comas Martínez M, et al. The Impact of Bariatric Surgery on the Muscle Mass in Patients with Obesity: 2-Year Follow-up. *Obes Surg.* 2022;32(3):625-33.
69. Lustgarten MS. The Role of the Gut Microbiome on Skeletal Muscle Mass and Physical Function: 2019 Update. *Front Physiol.* 2019;10:1435.
70. Cortez RV, et al. Shifts in intestinal microbiota after duodenal exclusion favor glycemic control and weight loss: a randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(11):1748-54.
71. Lee CJ, et al. Changes in Gut Microbiome after Bariatric Surgery Versus Medical Weight Loss in a Pilot Randomized Trial. *Obes Surg.* 2019;29(10):3239-45.

72. Hernández-Montoliu L, et al. A specific gut microbiota signature is associated with an enhanced GLP-1 and GLP-2 secretion and improved metabolic control in patients with type 2 diabetes after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1181744.
73. Mendes C, Carvalho M, Bravo J, Martins S, Raimundo A. Possible Interaction Between Physical Exercise and Leptin and Ghrelin Changes Following Roux-en-Y Gastric Bypass in Sarcopenic Obesity Patients-A Pilot Study. *Nutrients*. 2024;16(22):3913.
74. Liu Y, Wang Y, Ni Y, Cheung CKY, Lam KSL, Wang Y, et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab*. 2020;31(1):77-91e5.
75. Zhong F, Wen X, Yang M, Lai HY, Momma H, Cheng L, et al. Effect of an 8-week Exercise Training on Gut Microbiota in Physically Inactive Older Women. *Int J Sports Med*. 2021;42(7):610-23.
76. Torquati L, Gajanand T, Cox ER, Willis CRG, Zaugg J, Keating SE, et al. Effects of exercise intensity on gut microbiome composition and function in people with type 2 diabetes. *Eur J Sport Sci*. 2023;23(4):530-41.
77. Grönroos S, Helmiö M, Juuti A, Tiusanen R, Hurme S, Löyttyniemi E, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss and Quality of Life at 7 Years in Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156(2):137-46.
78. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab*. 2015;22(2):228-38.
79. Reinmann A, et al. Cirurgia Bariátrica: Consequências nas Capacidades Funcionais em Pacientes com Obesidade. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. PMID: 33868175
79. Dang JT, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy induce substantial and persistent changes in microbial communities and metabolic pathways. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2050636.
80. Murphy R, et al. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. *Obes Surg*. 2017;27(4):917-25.
81. Pajecki D, de Oliveira LC. Changes in the intestinal microbiota of superobese patients after bariatric surgery. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e1198.
82. De Maio F, Boru CE, Velotti N, Capoccia D, Santarelli G, Verrastro O, et al. Short-term gut microbiota's shift after laparoscopic Roux-en-Y vs one anastomosis. *Surg Endosc*. 2024;38(11):6643-56.

83. De Maio F, et al. Characterization of gut microbiota in patients with metabolic syndrome candidates for bariatric/metabolic surgery: Preliminary findings of a multi-center prospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;180:109079.
84. Lehmann S, Lange UG, Oberbach A, Retschlag U, Morgenroth R, Busse H, et al. The effect of 6 months of structured strength or endurance exercise program on weight loss after gastric bypass surgery in a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2025;410(1):194.
85. Merege-Filho CAA, et al. Exercise modifies hypothalamic connectivity and brain functional networks in women after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(3):165-74.
86. Gil S, et al. A randomized clinical trial on the effects of exercise on muscle remodelling following bariatric surgery. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1440-55.
87. Marc-Hernández A, Ruiz-Tovar J, Aracil A, Guillén S, Moya-Ramón M. Effects of a High-Intensity Exercise Program on Weight Regain and Cardio-metabolic Profile after 3 Years of Bariatric Surgery: A Randomized Trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):3123.
88. Freitas WR Jr, et al. Systemic Inflammation in Severe Obese Patients Undergoing Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases. *Obes Surg.* 2018;28(7):1931-42.
89. Coleman KJ, Caparosa SL, Nichols JF, Fujioka K, Koebnick C, McCloskey KN, et al. Understanding the Capacity for Exercise in Post-Bariatric Patients. *Obes Surg.* 2017;27(1):51-8.
90. Woodlief TL, Carnero EA, Standley RA, Distefano G, Anthony SJ, Dubis GS, et al. Dose response of exercise training following roux-en-Y gastric bypass surgery: A randomized trial. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(12):2454-61.
91. Coen PM, Menshikova EV, Distefano G, Zheng D, Tanner CJ, Standley RA, et al. Exercise and Weight Loss Improve Muscle Mitochondrial Respiration, Lipid Partitioning, and Insulin Sensitivity After Gastric Bypass Surgery. *Diabetes.* 2015;64(11):3737-50.
92. Coen PM, Tanner CJ, Helbling NL, Dubis GS, Hames KC, Xie H, et al. Clinical trial demonstrates exercise following bariatric surgery improves insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2015;125(1):248-57.
93. Noack-Segovia JP, et al. Physical Exercise and Grip Strength in Patients Intervened through Bariatric Surgery. *Aquichan.* 2019;19(3):e1936.

## ANEXO I

Tabela 1: Alterações diferenciais na composição MI pós-cirurgia bariátrica.

Tipos de CB	Bactérias	Abundância	Resultado	Referências
BGYR	<i>Bacteroides</i>	Aumentar	Essas alterações ocorreram após a cirurgia e foram inversamente correlacionadas com a MG	Liu Y, <i>et al.</i> (2020) <b>(74)</b>
	<i>Prevotella</i>	Aumentar		
	<i>Escherichia coli</i>	Aumentar		
	<i>Lactobacilos</i>	Diminuir		
	<i>Leuconostoc</i>	Diminuir		
	<i>Pediococo</i>	Diminuir		
	<i>Enterobacter cancerogenus</i>	Aumentar	Essas mudanças melhoraram os níveis de lipídios e glicose do hospedeiro.	Zhong F, <i>et al.</i> (2021) <b>(75)</b>
	Firmicutes	Diminuir		
	Bacteroidetes	Diminuir		
	Proteobactérias	Aumentar	Os perfis fecais refletiram um aumento na atividade de fermentação de oligossacarídeos no intestino e na geração de aminas, o que pode contribuir para a perda de peso corporal.	L. Torquati, <i>et al.</i> (2023) <b>(76)</b>  Grönroos S, Helmiö M, <i>et al.</i> (2021) <b>(77)</b>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Diminuir			
GV	Razão Bacteroidetes/Firmicutes	Diminuir	A capacidade de fermentação do butirato diminuiu. Isso pode ser atribuído a mudanças na abundância de <i>Firmicutes</i> .	Liu Y, <i>et al.</i> (2020) <b>(74)</b>
	<i>Akkermansia muciniphila</i>	Aumentar	O aumento dessa espécie após a CB está relacionado à melhor homeostase da glicose e ao metabolismo lipídico.	Tremaroli V, <i>et al.</i> (2015) <b>(78)</b>
	Bacteroidetes	Aumentar	Mudanças na MI após a CB desempenham um papel na redução da inflamação de baixo grau.	Tremaroli V, <i>et al.</i> (2015) <b>(78)</b>
	Firmicutes	Diminuir		
	<i>Granulicatella</i> , <i>Streptococcus</i> e <i>Actinomyces</i>	Aumentar	Melhorias clínicas, incluindo perfis lipídicos e controle glicêmico, observados após a CB	Saponaro F, <i>et al.</i> (2024) <b>(16)</b>

BGYR, bypass gástrico em Y de Roux; GV, gastrectomia vertical

## ANEXO II

**Tabela 2:** Resumo dos efeitos de diferentes modalidades de exercício na microbiota produtora de AGCC e nos níveis de AGCC.

Estudo	Características dos participantes	Protocolo de intervenção	Efeitos da intervenção
Motiani KK, <i>et al.</i> (2020) (19)	Pacientes de meia-idade com resistência à insulina	AE, 60% VO <sub>2</sub> máx, 5 vezes/semana, 60 min/sessão, 2 semanas	<i>Veillonella</i> ↑ <i>Faecalibacterium</i> ↑
Liu Y, <i>et al.</i> (2020) (74)	Pacientes do sexo masculino com pré diabetes	AE+RE, 80%-95% HRmax, 3 vezes/semana, 70 min/sessão, 12 semanas	<i>Lachnospiraceae</i> ↑ Acetate ↑ Propionate ↑ Total AGCCs ↑
Zhong F, <i>et al.</i> (2021) (75)	Mulheres mais velhas	AE+RE, AE: 60%-75% FC máx., 3 vezes/semana, 60 min/sessão, 8 semanas; RE: 60%-70% 1RM, 3 vezes/semana, 60 min/sessão, 8 semanas.	<i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Mitsuokella</i> ↑ <i>Ruminococcaceae</i> ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↑
L. Torquati, <i>et al.</i> (2023) (76)	Pessoas com DM2	MICT: 55%-69% FCmáx., 4 X/semana, 52,5 min /sessão, 8 semanas; HIIT: 3X/ semana, 26 min/sessão (78 min /semana), 8 semanas; inclui 3 min de aquecimento aeróbico a 50-60% FCmáx., 4 min de EF aeróbico de alta intensidade a 85-95% FC máx., 1 min de descanso, seguido por 8×1 min de ER alta intensidade (RPE≥17, 5-25 repetições), cada um com 1 min de descanso, terminando com 3 min de desaquecimento aeróbico a 50-60% FC máx.	MICT: <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> ↑ Total de AGCCs → HIIT: <i>Oscillospira</i> ↑ <i>Erysipelotrichales</i> ↑ Total de AGCCs →
McKenna CF, <i>et al.</i> (2021) (44)	Adultos saudáveis de meia-idade e idosos	Uma repetição máxima, 1-RM; pico de torque isocinético e isométrico, associada a ingestão moderada (MOD: ~1,0g·kg <sup>-1</sup> ·dia) ou maior (ALTA: ~1,6 g·kg <sup>-1</sup> ·dia) de proteína.	Táxons produtores de AGCC ↑↑ <i>Veillonellaceae</i> ↑ <i>Akkermansia</i> ↑

Notas: “↑” indica uma melhora significativa (P < 0,05); “→” indica nenhuma mudança significativa; “↓” indica uma redução significativa. Abreviações: ER, exercício de resistência; 1RM, uma repetição máxima; EA, exercício aeróbico; RPE, classificação do esforço percebido; FC máx., frequência cardíaca máxima; VO<sub>2</sub> máx, consumo máximo de oxigênio; MICT: treinamento contínuo de intensidade moderada; HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade.

## ANEXO III

Tabela 3: Características dos estudos, dos participantes, objetivos, protocolos, resultados e conclusões

Tabela 3.1 - Busca em base de dados Pubmed, Scielo e Lilacs usando os termos: *obesity and bariatric surgery and gut microbiota*

Autor/Data	Título	n	Objetivo	Protocolo	Tipo	Resultados	Conclusão
1 Flavio De Maio; <i>et al.</i> (2024) (82)	Short-term gut microbiota's shift after laparoscopic Roux-en-Y vs one anastomosis gastric bypass: results of a multicenter randomized control trial	54	Comparar o perfil da MI na cirurgia de bypass gástrico com anastomose (BGAO) vs (BGR) no T1 e seu impacto no estado metabólico e nutricional.	Pacientes randomizados (BGAO ou BGR). Amostras foram coletadas antes (T0) e 24 meses após CB (T1). Feito sequenciamento das regiões V3-V4 do rRNA 16S e por um pipeline bioinformático caseiro baseado no plugin Qiime2 e em pacotes R.	ECR multicêntrico	Em T1, houve ↓ significativa na diversidade microbiana alfa e beta observada em ambos os grupos. ↑ nas abundâncias relativas de Actinobacteria e Proteobacteria e ↓ de Bacteroidetes. Sem alterações significativas em Firmicutes e Verrucomicrobia, c/ ↑ na proporção Firmicutes/Bacteroides.	A CB promove mudanças significativas na composição da MI, que podem estar relacionadas a condições clínicas ou influenciar os desfechos a médio ou longo prazo. O perfil da MI pode representar um biomarcador para os desfechos da CB.
2 Dang, Jerry T. <i>et al.</i> (2022) (79)	Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy induce substantial and persistent changes in microbial communities and metabolic pathways.	80	Conduzir uma investigação abrangente das alterações microbianas, metabólicas e inflamatórias que ocorrem após o bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) e a gastrectomia vertical (GV)	ECR de três braços, c/pacientes de BGR, GV e controle não operatório (CTRL). Amostras fecais e de sangue foram coletadas 4 semanas antes da CB. Período pós-operatório, a coleta ocorreu aos 3 e 9 meses. As medidas e amostras pré-operatórias foram coletadas antes de os indivíduos iniciarem uma dieta líquida pré-operatória de duas a três semanas.	ECR prospectivo	Pós CB menor peso basal, o IMC ↓ após GV e BGR em 3 e 9 meses, enquanto CTRL não houve perda de peso significativa. Aos 9 meses, o IMC após BGR foi menor que na GV. Houve ↓ significativa e progressiva nos marcadores inflamatórios após BGR aos 3 e 9 meses e o grupo GV não apresentou alterações nos níveis inflamatórios. O BGR apresentou uma ↓ significativa na diversidade alfa e beta em 9 meses, enquanto CTRL e GV não demonstraram nenhuma alteração na diversidade alfa.	Como conclusão o trabalho representa análises abrangentes das alterações microbianas-metabólicas que ocorrem após a cirurgia bariátrica e identifica várias vias que estão associadas aos efeitos metabólicos benéficos da cirurgia.

3 De Maio, Flavio., et al. (2021) <b>(83)</b>	Characterization of gut microbiota in patients with metabolic syndrome candidates for bariatric/metabolic surgery: Preliminary findings of a multi-center prospective study.	84	Investigar a composição da MI em pacientes com obesidade grave, candidatos à CB e metabólica (CBM).	Estudo envolvendo 84 pacientes com IMC de 40-55 kg/m <sup>2</sup> , divididos por estado metabólico (SM) saudável (grupo A), pré-SM (B) ou SM (C).	Estudo multicêntrico, prospectivo, de coorte	Diversidade alfa e beta na MI sem diferenças estatísticas. Um total de 5/7 filos foram identificados acima de 0,1%. Filos Bacteroidetes foram inversamente relacionados aos níveis de triglicerídeos e LDL e diretamente relacionados aos níveis de HDL e Firmicutes (tendência oposta) abundâncias relativas sugerem que não há diferenças entre as três condições.	A SM não afetou o perfil pré-operatório da MI. A obesidade grave, por si só, parece ser uma condição independente que afeta o MI.
4 Sofia Grönroos. et al. (2020) <b>(77)</b>	Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs RYGB on Weight Loss and Quality of Life at 7 Years in Patients With Morbid Obesity.	240	Determinar a perda de peso de GVL e BGYR em 7 anos pacientes c/ obesidade mórbida, com referência especial à qualidade de vida (QV) em longo prazo.	Pacientes com obesidade mórbida, randomizados para GVL ou BGYR, com acompanhamento de 7 anos. A análise foi realizada com base na intenção de tratar.	ECR	% Média de perda de peso foi de 47% após GVL x 55% após BGLYR, uma diferença que não atendeu aos critérios pré-especificados de equivalência; maior perda de peso foi associada a melhor qualidade de vida.	A perda de peso não foi equivalente entre GV e BGYR, sendo maior após BGYR. A CB com maior perda de peso foi associada a uma melhora significativa na qualidade de vida a longo prazo.
5 Denis Pajeccki; et al. (2019) <b>(81)</b>	Changes in the intestinal microbiota of superobese patients after bariatric surgery	9	Avaliar a MI de pacientes superobesos antes e após a CB (BGYR)	Fragmentos de DNA da MI obtidos de amostras fecais coletadas antes e depois da CB foram sequenciados usando <i>Ion Torrent</i>	Estudo Observacional	Em 15 meses, pacientes alcançaram 55,9% de perda de excesso de peso. Uma ↓↓ significativa no filo Proteobacteria. Nenhuma diferença observada em Firmicutes /Bacteroidetes. Análises adicionais mostraram mudança no padrão, com ↑ em Firmicutes e ↓ em Bacteroidetes no paciente com < perda de peso.	O BGYR afeta a MI de pacientes superobesos, com redução significativa de Proteobacteria em pacientes com diferentes perdas de peso, mostrando que diferentes bactérias podem contribuir para o processo.
6 Judith Aron - Wisnewsky, et al. (2019) <b>(35)</b>	Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery	61	Examinar se RGM piora na obesidade grave e relação c/ agravamento de comorbidades; e se os ≠ tipos de CB influenciam na MI	♀ candidatas à BGA(n=20) ou BGYR (n=41), foram acompanhados 1, 3 e 12 meses após CB. A MI e o metaboloma sérico foram analisados, metagenômica <i>shotgun</i> e espectrometria de massas cromatografia.	Coorte clínica	BRG em 75% dos pacientes correlacionada c/ ↑ MG do tronco/comorbidades. 78 espécies metagenômicas alteradas BGA, 50% associadas com CC adversa e fenótipos metabólicos. A maioria BGYR permaneceu com baixa MGR 1 ano após CB, apesar da melhora metabólica.	Alterações importantes na MI com ↓↓ da RGM. A ausência de recuperação completa após a CB exige estratégias adicionais para melhorar o ecossistema da MI e as interações microbioma-hospedeiro na obesidade grave.

7 Lee, Clare J., <i>et al.</i> (2019) (71)	Changes in Gut Microbiome after Bariatric Surgery Versus Medical Weight Loss in a Pilot Randomized Trial.	12	Avaliar as alterações na MI após perda de peso cirúrgica versus clínica em adultos com diabetes e obesidade	Estudo realizou sequenciamento do amplicon 16S rRNA p/ identificar a composição MI no início do estudo e na perda de 10% do peso em adultos com diabetes que foram randomizados para perda de peso clínica (MWL, n = 4), (BGA, n = 4); ou (BGYR, n = 4).	ECR piloto	Participantes ♀, c/ perda de peso e melhora glicêmica semelhantes, o grupo BGYR apresentou > número de espécies bacterianas (10 ↑, 1 ↓) que mudaram significativamente ( $p < 0,05$ ) em abundância relativa. A diversidade alfa foi menor no grupo BGA em comparação com MWL e BGYR. A abundância de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> aumentou em 3 participantes após RYGB, 1 após AGB e 1 após MWL.	A maior alteração na MI ocorreu após a GBYR, com ↑ da bactéria potencialmente benéfica, <i>F. prausnitzii</i> . A diversidade microbiana intestinal tendeu a ↓ após a BGA e a ↑ após a BGYR e a MWL.
8 Murphy, Rinki; <i>et al.</i> (2017) (80)	Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission	14	Examinar as alterações na MI após BGYR ou GV em pacientes obesos com DM2.	O sequenciamento shotgun de fragmentos de DNA do metagenoma completo, utilizando o Illumina HiSeq2000, foi obtido a partir de amostras de fezes coletadas de 14 pacientes obesos com DM2 no pré-operatório (enquanto em dieta hipocalórica) e 1 ano após a GV laparoscópica (n = 7) ou BGYR (n = 7).	ECR	A ↓ PC foram semelhantes 1 ano após ambos os tipos de CB. Proporções idênticas (n = 5/7) alcançaram remissão do DM 1 ano após BGYR e GV. BGYR resultou em ↑ Firmicutes e Actinobacteria, e ↓ Bacteroidetes. GV resultou em ↑ Bacteroidetes. Apenas um aumento nas espécies Roseburia foi observado entre aqueles que alcançaram remissão do DM. Mudanças contrastantes e maiores na MI após a remissão do DM após BGYR do que após GV. Aqueles com diabetes persistente no pós-operatório apresentaram maior número de espécies Desulfovibrio no pré-operatório.	BGYR produz alterações favoráveis maiores e mais previsíveis na capacidade funcional da MI do que a GV. Um aumento nas espécies de Roseburia foi a única alteração composicional comum a ambos os tipos de cirurgia entre aqueles que alcançaram remissão DM.

**Notas:** “↑” = indica uma melhora; “↓” = indica uma redução. Abreviações: BGYR = bypass gástrico em Y de Roux; GV = gastrectomia vertical; MI = microbiota intestinal; CB = cirurgia bariátrica; BGA = banda gástrica ajustável; RGM = riqueza genética microbiana; CC = composição corporal; BRG = baixa riqueza genética; SM = síndrome metabólica.

**Tabela 3 - Características dos estudos, dos participantes, objetivos, protocolos, resultados e conclusões****Tabela 3.2 - Busca em base de dados Pubmed, Scielo e Lilacs usando os termos: *obesity and bariatric surgery and physical exercise***

<b>Autor/Data</b>	<b>Título</b>	<b>n</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
<b>1</b> Stefanie Lehmann <i>et al.</i> (2025) <b>(84)</b>	The effect of 6 months of structured strength or endurance exercise program on weight loss after gastric bypass surgery in a randomized controlled trial	93	Examinar os efeitos de EF (treinamento de força (TF) vs. treinamento de resistência (TR) vs. grupo controle (GC) no metabolismo da glicose e na perda de peso pós BGYR.	Pacientes randomizados TF (n=30), TR (n=31) ou GC (n=32), iniciada até 28 dias. Foram estratificados por sexo, idade, IMC e status de DM2 na visita de triagem (não diabético; diabético sem insulina; diabético com insulina. A CB realizada foi BGYR.	ECR control ado	O peso total foi - 2,5 kg < no grupo de intervenção agrupado (PIG) e a MG foi -3,0kg < no PIG. A massa livre de gordura ↓ em -4,2 kg sem diferença entre os grupos. O desfecho primário, concentração de glicose após um teste oral de tolerância à glicose de 2h, não diferiu entre PIG e GC.	Um TF adicional 6 meses após CB independentemente do tipo de treinamento – resultou em > perda de peso e > perda de gordura. Porém, não teve efeito sobre os parâmetros glicêmicos/lipídicos ou a inflamação e qualidade de vida além da CB, entre os grupos
<b>2</b> Cláudia Mendes, <i>et al.</i> (2025) <b>(69)</b>	The impact of bariatric surgery and exercise on systemic immune inflammation index in patients with sarcopenia obesity	35	Investigar a associação entre Índice de imuno inflamação sistêmica (SII) e BGYR em pacientes c/ obesidade sarcopênica e avaliar o eventual impacto do EF no SII.	Avaliações, procedimentos padronizados, com dados avaliados no pré-operatório e 20 semanas após o programa de EF, que começou um mês após a CB e foi realizado 3X/semana durante 16 semanas, com duração máxima de 55 minutos por sessão.	ECR	↓ significativa no SII em comparação aos valores pré-operatórios, sem diferenças entre os grupos. Uma ↓↓ significativa p/ parâmetros antropométricos, CC, osteoporose e força física avaliada pela prensão manual. O teste de caminhada de 400 m não mostrou diferenças após a CB, mas o grupo que realizou EF teve melhorias comparado ao GC.	A BGYR associada ao EF melhorou a função física. otimizando os resultados de saúde. Correlações entre o SII e saúde sugerem que a redução da SII por meio da CB pode desempenhar um papel fundamental na melhora da massa muscular e, força física, corroborando a abordagem integrada de intervenções cirúrgicas e EF.
<b>3</b> Tracey L Woodlief., <i>et al.</i> (2025). <b>(90)</b>	Dose response of exercise training following roux-en-Y gastric bypass surgery: A randomized trial	98	Determinar o benefício potencial de um programa de EF em participantes após CB de BGYR p/obter benefícios adicionais à perda de peso e sensibilidade à insulina.	Participantes randomizados p/ programa de EX estruturado de 6 meses ou controle (CON). Grupo EX (n = 56) foi dividido em tercís de acordo com a quantidade de EF semanal, baixo-EX = 54 ± 8; médio-EX = 129 ± 4; e alto-EX = 286 ± 40 minutos p/ semana em comparação com o CON (n=42).	ECR	O grupo EX perdeu mais PC, MG total e gordura subcutânea abdominal profunda em comparação com CON (P<0,005). A aptidão física melhorou no grupo com EX (9,3% ± 4,2%) em comparação com CON (-6,0 ± 2,4%) (P< 0,001). A respiração mitocondrial do músculo foi maior no grupo EX em comparação com o grupo CON.	EF moderado após CB ↑ sensibilidade insulina. Volumes maiores são necessários p/ induzir perda de peso adicional, mudanças na CC e melhorias na aptidão cardiorrespiratória e na capacidade mitocondrial. Há associação dose-resposta entre a quantidade de EF moderados após a CB e melhorias analisadas.

<p><b>4</b></p> <p>Carlos AA Merege-Filho., <i>et al.</i> (2023).</p> <p><b>(85)</b></p>	<p>Exercise modifies hypothalamic connectivity and brain functional networks in women after bariatric surgery: a randomized clinical trial</p>	30	<p>Investigar os possíveis efeitos sinérgicos do BGYR e do Treinamento físico (TF) nas redes funcionais cerebrais.</p>	<p>BGYR (n=15), ou BGYR+TF (n=15). Parâmetros clínicos, laboratoriais e de conectividade funcional cerebral avaliados no início, 3 meses (POST3), 9 meses (POST9) após CB. Intervenção com TF resistência + TF (aeróbico) de 6 meses, 3x/ semana, iniciado 3 meses após CB.</p>	ECR	<p>Todos os parâmetros clínicos apresentaram melhorou após a intervenção (<math>p &lt; 0,05</math>). BGYR + TF mostrou valores mais altos de conectividade nas redes funcionais cerebrais do que BGYR no POST9 (BGYR + EF &gt; BGYR no POST9).</p>	<p>O TF é um componente importante no tratamento de pacientes pós-bariátricos e pode melhorar a conectividade hipotalâmica e as redes funcionais cerebrais envolvidas no controle da ingestão alimentar.</p>
<p><b>5</b></p> <p>Saulo Gil <i>et al.</i> (2021).</p> <p><b>(86)</b></p>	<p>A randomized clinical trial on the effects of exercise on muscle remodelling following bariatric surgery</p>	80	<p>Investigar os efeitos do treinamento físico (TF) na perda de massa e função muscular induzida pela CB.</p>	<p>80 ♀ BGYR: (n=40), ou BGYR + TF (n=40), Parâmetros clínicos e laboratoriais foram avaliados no início e 3 (POST3) e 9 (POST9) meses pós CB. A intervenção de EF de 6 meses, 3X/ semana (EF de resistência mais EF aeróbico) foi iniciada 3 meses após CB (para RYGB + TE). Um grupo controle saudável, magro e pareado por idade foi recrutado p/ fornecer valores de referência p/ variáveis.</p>	ECR e controlado	<p>A CB resultou em ↓ na força muscular de membros inferiores, melhor desempenho no teste de levantar e andar e no teste de ficar em pé em BGYR e BGYR+TF que foi resgatada aos valores basais em BGYR +TF, mas não em BGYR. BGYR + TF tiveram &gt; força muscular absoluta e relativa comparado com BGYR sozinho no POST9. A MLG foi &lt; após BGYR do que após BGYR + TF. A CB ↓ áreas transversais das fibras Tipo I e II em comparação entre grupos, foram resgatadas aos valores basais em BGYR + TF e ↑ da capilarização e conteúdo de células satélites do que BGYR no POST9.</p>	<p>Estudo forneceu evidências -- do gene à função — que apoiam fortemente a incorporação de EF no algoritmo de recuperação de pacientes bariátricos, de modo a neutralizar a perda pós-cirúrgica de massa muscular e função. Tanto da perspectiva genotípica quanto fenotípica, os músculos dos pacientes exercitados assemelhavam-se aos de indivíduos magros/ saudáveis.</p>
<p><b>6</b></p> <p>Marc-Hernández A, <i>et al.</i> (2020).</p> <p><b>(87)</b></p>	<p>Effects of a High-Intensity Exercise Program on Weight Regain and Cardio-metabolic Profile after 3 Years of Bariatric Surgery: A Randomized Trial</p>	21	<p>Analisar os efeitos um programa de EF c/ supervisão e combinando TF de <i>endurance</i> e resistência, iniciado em intensidade moderada e</p>	<p>Pacientes submetidos a GV. Após 3 anos, foram randomizados em um grupo de EF (GE, n = 11), que realizou um programa de EF supervisionados de 5 meses, e um grupo controle (GC, n = 10), que seguiu os</p>	ECR prospectivo	<p>GE repetiu as avaliações 2 meses após o término do programa. Ambos os grupos atingiram sua perda máxima de peso no primeiro ano após a GV e mostraram reganho de peso significativo ao final do acompanhamento. Após o programa de exercícios, o GE</p>	<p>A médio prazo, após a GV, o EF pode contribuir para prevenir o reganho de peso e reduzir a MG, a glicemia e o colesterol sanguíneo.</p>

			progredindo p/ intensidade alta, 3 anos após a GV. Primário: avaliar reganho de peso e CC. Secundários: aptidão física, qualidade de vida.	cuidados habituais. A composição corporal, a aptidão cardiorrespiratória, foi avaliado antes e depois da intervenção		apresentou ↓ na MG, glicemia e colesterol, enquanto o GC apresentou ↑ no peso e na MG. Dois meses após o término do programa, o GE apresentou ↑ de peso, MG, glicemia e colesterol, quando comparados aos valores após o programa de EF.	
<b>7</b> Noack-Segovia, Jessica Pamela <i>et al.</i> (2019) <b>(93)</b>	Physical Exercise and Grip Strength in Patients Intervened through Bariatric Surgery	43	Avaliar um programa de EF de intensidade moderada em pacientes pós CB e sua influência na força muscular.	Pacientes submetidos à CB. Grupo intervenção foi submetido a um programa de EF moderado durante 6 meses. A força de preensão e a bioimpedância foram medidas no início, um mês e seis meses após a CB.	ECR	Ao realizar o teste de <i>Student</i> para amostras independentes em todas as variáveis (peso, IMC, força de preensão, MM, MG e metabolismo), o resultado é que não há diferenças significativas entre o grupo de intervenção e o grupo de controle com $p > 0,05$ .	Um programa de EF moderado, durante 6 meses em pacientes submetidos à CB não apresentou resultado significativo no desenvolvimento da MM avaliada por dinamometria manual e bioimpedância.
<b>8</b> Wilson R Freitas Jr., <i>et al.</i> (2018). <b>(88)</b>	Systemic Inflammation in Severe Obese Patients Undergoing Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases.	55	Avaliar a perda de peso induzida CB p/ obesidade, doenças associadas, níveis de citocina pró-inflamatória (TNF- $\alpha$ ) e adipocina anti-inflamatória, e sobre leptina, em obesos.	Mulheres submetidas à CB. Amostras de sangue foram coletadas durante o período de jejum para análise dos níveis de TNF- $\alpha$ , adiponectina e leptina por ensaio imunoenzimático.	ECR e controlado	No início, sem diferença significativa. O mesmo achado no acompanhamento de 6 meses no GC. As mesmas variáveis no grupo GCB apresentaram diferenças significativas entre o início do estudo e 6 meses de acompanhamento após a CB.	A perda de peso induzida pela CB e doenças relacionadas ao peso reduziu o estado inflamatório em pacientes gravemente obesos.
<b>9</b> Coleman KJ., <i>et al.</i> (2017). <b>(89)</b>	Understanding the Capacity for Exercise in Post-Bariatric Patients	51	Testar um programa de exercícios especificamente adaptado para pacientes pós-bariátricos.	Pacientes de 6 a 24 meses após CB, foram aleatoriamente designados p/ o grupo controle (n=25) ou p/ intervenção c/ EF (n = 26). Intervenção incluiu aulas de EF em grupo de 60 minutos, 3x / semana, com atividades funcionais de força, aeróbica e flexibilidade. Houve também um período de manutenção de 6 meses.	ECR piloto	Os pacientes tinham $49 \pm 12$ anos, 84% sexo feminino, IMC de $32,9 \pm 5,7$ kg/m <sup>2</sup> e % de perda de IMC excessivo desde a CB de 56%. Os pacientes tinham $14 \pm 5$ meses de pós-CB. 44 pacientes completou ambas as fases do programa e todas as avaliações. Medidas melhoraram p/ grupo de intervenção, sem nenhuma mudança no do grupo controle. As mudanças na intervenção permaneceram após 6 meses.	Em comparação com pacientes em tratamento habitual, um programa de EF adaptado para pacientes pós-CB resultou em melhorias significativas nos desfechos de saúde. Este programa foi aplicado em um ambiente clínico e pode ser implementado em diversos contextos para melhorar os desfechos de saúde de pacientes pós-bariátricos.

10  Paul M Coen PM., <i>et al.</i> (2015)  (91)	Exercise and Weight Loss Improve Muscle Mitochondrial Respiration, Lipid Partitioning, and Insulin Sensitivity After Gastric Bypass Surgery	101	Examinar alterações na energética mitocondrial ou nos lipídios intramiocelulares correspondem à melhora da sensibilidade à insulina após BGYR com ou sem EF regulares.	Pacientes randomizados entre 1 e 3 meses após BGYR, c/ 6 meses de controle (CON- n=51) ou programa de EX (n=50). Medições feitas antes e depois de 6 meses. O grupo EX participou de 3-5 sessões de EF/semana, c/ 1 sessão supervisionada p/ garantir que a intensidade alvo (60–70% FC máx) e a duração fossem alcançadas e progrediram ao longo de 3 meses p/ um mínimo de 120 min/semana de EF que foi mantido pelos 3 meses finais do programa.	ECR	Perda de peso induzida por CB, c/ exercícios, conferiu efeitos distintos na energética mitocondrial na ausência de quaisquer alterações notáveis no conteúdo mitocondrial. A expressão de genes associados à biogênese mitocondrial no músculo esquelético é aumentada e relacionada à melhora da sensibilidade à insulina após CB.	A RI geralmente não se normaliza nas semanas a meses após a cirurgia BGYR e que EF regulares podem melhorar ainda mais a sensibilidade periférica à insulina.
11  Paul M Coen <i>et al.</i> (2015).  (92)	Clinical trial demonstrates exercise following bariatric surgery improves insulin sensitivity	128	Analisar a perda de peso induzida por exercícios e cirurgia de RYGB melhoram adicionalmente a sensibilidade à insulina (SI) e outros fatores cardiometabólicos.	Q e ♀ submetidos BGYR (1 a 3 meses), foram randomizados p/ protocolo de EF moderado semi supervisionado 6 meses ou controle (CON). Desfechos: SI e eficácia da glicose (EG). Secundários: aptidão cardiorrespiratória (VO <sub>2</sub> pico) e CC. Os dados foram analisados usando uma abordagem de intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP) para avaliar a eficácia da intervenção de EF (> 120min de EF/semana).	ECR prospe ctivo e simples -cego	119 (93%) participantes completaram as intervenções, 95% para CON e 91% para EF. Houve uma ↓ significativa no PC e MG para ambos os grupos. SI melhorou em ambos os grupos após a intervenção (ITT: CON vs. EF). Uma análise PP revelou que o EF produziu uma melhoria aditiva de SI (PP: CON vs. EX;) acima daquela da cirurgia. O EF também melhorou EG (ITT: CON vs. EX) em comparação com o grupo CON. O EF melhorou a aptidão cardiorrespiratória em comparação ao grupo CON.	EF moderados após a BGYR proporcionam melhorias adicionais em SI, EG e aptidão cardiorrespiratória em comparação com um estilo de vida sedentário durante perda de peso semelhante.

BGYR = bypass gástrico em Y de Roux; TGI = trato gastrointestinal; GBV = gastroplastia de banda vertical; GV = gastrectomia vertical; TF= Treinamento físico; SII = Índice de imunoinflamação sistêmica; CB = cirurgia bariátrica; PC = Peso corporal; RCV = Risco Cardiovascular; MG = Massa Gorda; MM = massa magra; ER = exercício de resistência; CC = composição corporal: MLG = massa livre de gordura.

