



O Intestino como Gatilho Imunológico na Disfunção Metabólica e Inflamatória da Obesidade

The Gut as an Immunological Trigger in the Metabolic and Inflammatory Dysfunction of Obesity

Ana Letícia Monteiro Fernandes

Universidade Federal da Paraíba. <http://lattes.cnpq.br/2777001968316362>

Rosália Santos Ferreira

Universidade Federal da Paraíba. <http://lattes.cnpq.br/1373171185959688>

Tatjana Souza Lima Keesen

Universidade Federal da Paraíba. <http://lattes.cnpq.br/5504382837656473>

Resumo: A obesidade é uma condição crônica e multifatorial, associada a comorbidades graves, cuja fisiopatologia envolve inflamação de baixo grau e resistência à insulina. A microbiota intestinal desempenha um papel central nesse processo, atuando como reguladora metabólica. Entretanto, sua desregulação, geralmente causada por dietas hipercalóricas, compromete a barreira intestinal e aumenta a permeabilidade. Foi realizada uma revisão sistemática narrativa conforme o PRISMA, estruturada pelo modelo PICO, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO (2015–2025), incluindo artigos clássicos relevantes. Foram selecionados estudos originais em humanos, publicados em inglês, espanhol ou português, enquanto trabalhos em modelos animais ou com dados inconclusivos foram excluídos. A triagem, conduzida de forma cega via Rayyan, foi realizada em etapas (títulos, resumos e textos completos). Os estudos incluídos foram sintetizados em tabelas com informações-chave e organizados segundo os eixos TLR4, SCFAs, LPS e permeabilidade intestinal. Os estudos evidenciam que a ativação de TLR4, induzida por LPS e ácidos graxos saturados, promove inflamação sistêmica e disfunção metabólica por meio da modulação da microbiota intestinal e da permeabilidade da barreira. A disbiose, caracterizada pelo aumento de bactérias produtoras de LPS, sustenta a endotoxemia metabólica e a ativação imunológica crônica, com impacto direto no fígado, no tecido adiposo e no pâncreas. Intervenções dietéticas, perda de peso, cirurgia bariátrica e probióticos mostraram eficácia em restaurar a homeostase intestinal, reduzir a inflamação e modular o risco cardiometabólico.

Palavras-chave: microbiota intestinal; inflamação metabólica; disbiose.

Abstract: Obesity is a chronic and multifactorial condition associated with severe comorbidities, whose pathophysiology involves low-grade inflammation and insulin resistance. The intestinal microbiota plays a central role in this process, acting as a metabolic regulator. However, its dysregulation, usually caused by hypercaloric diets, compromises the intestinal barrier and increases permeability. A narrative systematic review was conducted according to the PRISMA guidelines, structured using the PICO model, with searches performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, and SciELO databases (2015–2025), including relevant classical articles. Original studies in humans, published in English, Spanish, or Portuguese, were selected, while studies using animal models or presenting inconclusive data were excluded. The screening process, conducted blindly via Rayyan, was carried out in stages (titles, abstracts, and full texts). The included studies were synthesized in tables with key information and organized according to the axes TLR4, SCFAs, LPS, and intestinal permeability. The studies show that TLR4 activation, induced by LPS and saturated fatty acids, promotes systemic

inflammation and metabolic dysfunction through the modulation of intestinal microbiota and barrier permeability. Dysbiosis, characterized by an increase in LPS-producing bacteria, sustains metabolic endotoxemia and chronic immune activation, with a direct impact on the liver, adipose tissue, and pancreas. Dietary interventions, weight loss, bariatric surgery, and probiotics have shown efficacy in restoring intestinal homeostasis, reducing inflammation, and modulating cardiometabolic risk.

Keywords: intestinal microbiota; metabolic inflammation; dysbiosis.

INTRODUÇÃO

O A obesidade é amplamente reconhecida como uma doença crônica, complexa e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal e é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um dos maiores problemas de saúde pública global (Mancini *et al.*, 2001; Cani *et al.*, 2007; OMS, 2021). Essa condição metabólica está fortemente associada a comorbidades graves, como síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), dislipidemias e hipertensão (Hruby *et al.*, 2014). Na base da patogenia da obesidade e suas complicações metabólicas encontra-se a inflamação crônica de baixo grau (Teixeira *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2016). Essa inflamação, frequentemente observada em indivíduos obesos, exacerba a resistência à insulina e contribui para a disfunção metabólica (Souza *et al.*, 2024; Cheng *et al.*, 2022).

Recentemente, a microbiota intestinal emergiu como um fator crucial na regulação do peso corporal, sendo inclusive referida como um “órgão endócrino” devido às suas funções metabólicas e protetoras (Andrade *et al.*, 2015; Amabebe *et al.*, 2020). A desregulação da microbiota intestinal, denominada disbiose, é considerada um fator importante no desenvolvimento ou agravamento da obesidade (Yu *et al.*, 2012). Dietas hipercalóricas ou do tipo ocidental, ricas em gorduras e açúcares, têm sido consistentemente associadas à disbiose, como também se manifesta através da perda de integridade da barreira intestinal, resultando em aumento da permeabilidade intestinal (Kang *et al.*, 2017). Essa quebra da barreira permite a translocação de moléculas pró-inflamatórias para a circulação, sendo o lipopolissacarídeo (LPS), um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas, como a *Escherichia coli*, o principal mediador (Hersoug *et al.*, 2018; Du *et al.*, 2021).

A entrada de LPS na corrente sanguínea, conhecida como endotoxemia metabólica, atua como um gatilho imunológico, promovendo a ativação de receptores Toll-like (TLR, como o TLR-4) e desencadeando a inflamação sistêmica de baixo grau (Hersoug *et al.*, 2018). Essa cascata inflamatória eleva a expressão de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6), as quais contribuem para a resistência à insulina e a disfunção metabólica (Lozupone *et al.*, 2012; Mohr *et al.*, 2022). Em contraste, bactérias benéficas, como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Akkermansia muciniphila*, possuem um papel protetor, produzindo metabólitos como o butirato (um ácido graxo de cadeia curta - AGCC), que reduz a inflamação e melhora a integridade da barreira intestinal (Bander *et al.*, 2020). A redução dessas espécies benéficas

é observada em indivíduos com obesidade e distúrbios metabólicos (Beam *et al.*, 2021; Liébana-García *et al.*, 2021).

Diante da complexidade da interconexão entre microbiota, inflamação e metabolismo energético, torna-se fundamental compreender como a disbiose intestinal contribui para a ativação imunológica via TLR4 e de que maneira os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e outras moléculas microbianas modulam a inflamação em indivíduos com obesidade.

METODOLOGIA

O Este capítulo foi elaborado a partir de uma revisão sistemática narrativa, conduzida conforme as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A pergunta de pesquisa foi formulada com base na estrutura adaptada do modelo PICO, com o objetivo de responder: Como a disbiose intestinal contribui para a ativação imunológica via TLR4 e quais são os efeitos de SCFAs e outras moléculas produzidas pela microbiota na modulação da inflamação em indivíduos obesos?

A estrutura PICO foi delineada da seguinte forma:

- P (População): Indivíduos com obesidade ou linhagens com estímulos associados;
- I (Intervenção/Fator): Disbiose intestinal e aumento da permeabilidade intestinal;
- C (Comparação): Indivíduos eutróficos (quando disponível);
- O (Desfecho): Ativação do TLR4, inflamação sistêmica, produção de SCFAs e modulação imunológica.

As buscas foram realizadas em três bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO. Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2015 e maio de 2025, com a possibilidade de incluir artigos clássicos anteriores que apresentassem relevância teórica ou elucidassem mecanismos fundamentais.

Os termos de busca combinaram descritores e palavras-chave relacionados aos seguintes conceitos: “microbiota intestinal”, “microbiota do intestino”, “disbiose”, “obesidade”, “permeabilidade intestinal”, “intestino permeável”, “TLR4”, “receptor toll-like 4”, “ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)”, “butirato”, “acetato”, “imunidade”, “sistema imune inato”, “inflamação”. As combinações foram aplicadas usando operadores booleanos (“e” e “ou”) para ampliar a abrangência dos resultados.

Os critérios de inclusão abrangeram: (i) artigos originais; (ii) estudos realizados com humanos (incluindo ensaios clínicos e abordagens *ex vivo*); (iii) publicações nos idiomas inglês, espanhol ou português. Foram excluídos: (i) estudos *in vitro* sem extrapolação fisiológica clara; (ii) estudos exclusivamente em modelos animais; (iii) trabalhos sem foco na relação entre microbiota, obesidade e imunidade; (iv) duplicatas e (v) artigos com dados inconclusivos.

A triagem dos artigos foi realizada de forma cega por meio da plataforma Rayyan. A seleção foi realizada por etapas: leitura dos títulos, análise dos resumos e, posteriormente, leitura integral dos textos selecionados. Para cada estudo incluído, foi elaborada uma tabela de síntese com os seguintes elementos: autores, ano de publicação, tipo de estudo, população analisada, principais achados e relação com os eixos temáticos (TLR4, SCFAs, LPS e permeabilidade intestinal).

RESULTADOS

Durante a busca inicial com os termos pré-selecionados, foram retornados 424 resultados nas bases de dados. Após a triagem na plataforma Rayyan, com remoção de duplicatas e aplicação dos filtros de exclusão, 7 trabalhos de caráter *in vitro/ex vivo* e 13 estudos clínicos foram utilizados como base para a presente revisão (Quadros 1 e 2).

Estudos *ex vivo* e *in vitro*

Quadro 1 - Estudos laboratoriais (*in vitro/ex vivo*).

Autor (ano)	Modelo	Tratamento	Achados principais	Mecanismos propostos
Sardar Sindhu <i>et al.</i> (2016)	THP-1 (linhagem de monócito humano) e PBMCs	Estímulo com palmitato ± TNF- α	Aumento da expressão e produção de MMP-9; efeito bloqueado na presença de anti-TLR4 e knockdown de TLR4/MyD88	Palmitato induz ativação de MMP-9 via TLR4 e ativação de NF- κ B e AP-1, promovendo expressão de MMP-9 associada à inflamação
Elí Terán-Cabanillas e Jesús Hernández (2017)	U937 (linhagem de monócito humano) e PBMCs	Silenciamento de SOCS3 por siRNA e estimulação com leptina em PBMCs e U937 tratada com ligantes de TLRs	Aumento da resposta via IFN-1 em PBMCs de pessoas com obesidade; aumento na expressão de SOCS3 e inibição de IFN-1 em PBMCs de indivíduos saudáveis e nos monócitos U937 tratados com leptina	Superexpressão de SOCS3 e tolerância induzida por leptina mediam redução da produção de IFN-1

Autor (ano)	Modelo	Tratamento	Achados principais	Mecanismos propostos
Shihab Ko-chumon <i>et al.</i> (2018)	THP-1 (monócitos humanos e macrófagos derivados) e PBMCs	Estímulo com palmitato ± LPS	Aumento na expressão e produção de CCL4 em THP-1 e teve efeito suprimido por neutralização de anti-TLR4; silenciamento de TLR4 por siRNA e inibição de NF-κB/MAPK/PI3K também diminuiu up-regulation de CCL4 na presença de palmitato	Ativação de TLR4-MyD88 por palmitato leva à produção de CCL4 via NF-κB, MAPK e PI3K
Wei He <i>et al.</i> (2018)	Ilhotas pancreáticas humanas isoladas	Estímulo com LPS	Aumento na secreção de IL-1β, IL-6, IL-8 e TNF nas ilhotas e disfunção de células β e migração de monócitos	Ativação de TLR4 em células pancreáticas leva a inflamação multicelular, recrutamento de células do sistema imunológico e falência de células β, sendo intensificada em obesos
Shihab Ko-chumon <i>et al.</i> (2022)	THP-1 e monócito primário	Estímulo com palmitato e LPS	Aumento na produção e secreção de il-6 na presença de palmitato	Palmitato promove recrutamento de p300, RNA pol II e acetilação de histonas (H3K9/H3K18) no promotor de IL-6, facilitando inflamação
Taesung Lee <i>et al.</i> (2019)	MIN6 (linhagem celular murina) e ilhotas pancreáticas humanas	Estímulo com palmitato	Aumento na expressão/secreção de asprosinase e disfunção nas células β; silenciamento de asprosinase reverteu os efeitos e a asprosinase recombinante agravou inflamação e apoptose de forma dose-dependente	Eixo TLR4–JNK ativado por asprosinase promove inflamação e disfunção em células β expostas a palmitato

Fonte: autoria própria, 2025.

Estudos Observacionais ou Intervencionais

Quadro 2 - Estudos com humanos.

Autor (ano)	Tipo de estudo	População	Intervenção	Parâmetros avaliados	Achados principais
Laia Bertran <i>et al.</i> (2021)	Estudo observacional	Mulheres com obesidade mórbida (n = 69), com ou sem síndrome metabólica	--	Avaliação da expressão de TAS1R2, TAS1R3, TAS2R14 e TAS2R38 por qPCR e correlação com parâmetros metabólicos e inflamatórios	Redução da expressão de TAS2R14 e TAS1R3 em pacientes com SM; TAS2R14 correlaciona positivamente com TLR4 e IL-10, e negativamente com MetS e grelina
Rohm <i>et al.</i> (2021)	Estudo observacional clínico	Indivíduos obesos (n = 22) e não obesos (n = 25)	Gastroscoopia, colonoscopia e cirurgia bariátrica	Mudanças nas frequências de subpopulações de macrófagos intestinais (P1-P5) e monócitos circulantes (clássicos, intermediários e não-clássicos)	Indivíduos obesos apresentaram maior frequência de macrófagos intestinais pró-inflamatórios no estômago, duodeno e cólon, e aumento de monócitos intermediários no sangue, sugerindo recrutamento ativo para o intestino
Fernando Guerrero-Romero <i>et al.</i> (2023)	Estudo transversal	Adultos com obesidade metabolicamente saudável (MHO) (n = 64)	-	TLR2 associado à inflamação de baixo grau em indivíduos com MHO	Superexpressão de TLR2 pode ser marcador de inflamação crônica mesmo em obesos metabolicamente saudáveis
Priscila Sala <i>et al.</i> (2020)	Estudo longitudinal com intervenção (cirurgia bariátrica)	Mulheres com obesidade (n = 20)	Cirurgia bariátrica RYGB; biópsias intestinais antes e 3 meses após a cirurgia	Mediadores inflamatórios plasmáticos (adiponnectina, il-6 e 10, tnF-alfa e CRP)	Redução significativa da expressão jejunal de TLR4 e TLR7 em pacientes com remissão do diabetes tipo 2, sendo que a diminuição de TLR7 se associou a pior perfil lipídico, independentemente da perda de peso

Autor (ano)	Tipo de estudo	População	Intervenção	Parâmetros avaliados	Achados principais
William Quarles <i>et al.</i> (2020)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado	Indivíduos com síndrome metabólica (MetS) (n = 24)	Dieta eucalórica controlada por 2 semanas com bebida láctea enriquecida com MFGM vs bebida comparadora sem MFGM	Endotoxemia (endotoxina circulante), glicemia, permeabilidade intestinal, inflamação, microbiota, incretina	Reduziu LPS circulante, melhorou integridade intestinal (zonulina), modulou a microbiota e diminuiu citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α)
Antje Damms-Machado <i>et al.</i> (2017)	Estudo clínico de intervenção longitudinal	Indivíduos adultos obesos, não diabéticos (n = 27)	Programa de redução de peso durante 12 meses	Permeabilidade intestinal (Lac:Man), IL-6, resistência à insulina (HOMA), esteatose hepática (FLI)	Redução significativa da permeabilidade intestinal e IL-6 após perda de peso; pacientes com esteatose apresentaram maior permeabilidade no início; permeabilidade associada à esteatose e resistência à insulina
Sisi Cao <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico randomizado cruzado	Indivíduos com síndrome metabólica (n = 27)	Dieta baseada nas diretrizes alimentares dos EUA (DGA) por 2 semanas	Permeabilidade intestinal (Lac:Man, sucralose/eritritol), endotoxemia pós-prandial, glicemia, resistência à insulina, microbiota fecal	Menor endotoxemia e menor permeabilidade intestinal do intestino delgado (Lac:Man), além de maior proporção de acetato fecal
Nobuo Fuke <i>et al.</i> (2023)	Estudo transversal observacional	Indivíduos da população geral (n = 896) IMC ob > 2 kg/m ²	-	Concentração plasmática de proteína ligadora de LPS (LBP); composição da microbiota intestinal; ingestão alimentar; parâmetros de saúde geral	LBP plasmática associada negativamente à ingestão de vegetais e seus nutrientes; positivamente correlacionada com bactérias como <i>Prevotella</i> , <i>Megamonas</i> e <i>Streptococcus</i> ; negativamente com <i>Roseburia</i>

Autor (ano)	Tipo de estudo	População	Intervenção	Parâmetros avaliados	Achados principais
Neda Dola-tkhah <i>et al.</i> (2024)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Indivíduos com osteoartrite de joelho (KOA) (n = 70)	Suplementação com <i>Saccharomyces boulardii</i> por 12 semanas	Dor (WOMAC e VAS), consumo de acetaminofeno, níveis séricos de hs-CRP e MDA, qualidade de vida (QoL)	Probiótico reduziu significativamente a dor (WOMAC e VAS), o consumo de acetaminofeno e os marcadores hs-CRP e MDA
Mohamed Gaber <i>et al.</i> (2024)		Mulheres pós-menopáusicas idosas (n = 50)	-	Área de VAT por DXA; ingestão alimentar (Healthy Eating Index); composição da microbiota intestinal (metagenômica); LPS plasmático; proteína ligadora de LPS (LBP); anticorpos anti-LPS, anti-flagelina e anti-LTA (ELISA)	Alta VAT associada a maior abundância de Proteobacteria e menor razão Firmicutes/Bacteroidetes; LBP plasmático correlacionado positivamente com VAT; anticorpos IgA anti-LPS, anti-LTA e anti-flagelina correlacionaram-se com medidas de adiposidade; maior presença de bactérias expressando LPS; HEI correlacionou-se negativamente com % de gordura corporal e anticorpos IgA anti-LPS
Madalena Ribeiro <i>et al.</i> (2025)	Estudo observacional transversal	Adultos brasileiros com sobrepeso/obesidade (n = 123)	-	Zonulina plasmática (permeabilidade intestinal), adiposidade, inflamação (CRP, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70), risco cardiometabólico, função hepática, ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), pH fecal	Maiores níveis de zonulina associados a maior gordura corporal (%) e níveis elevados de CRP, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12p70; níveis reduzidos de IL-10; também se associou a menores níveis de HDL

Autor (ano)	Tipo de estudo	População	Intervenção	Parâmetros avaliados	Achados principais
William Guesdon <i>et al.</i> (2018)	Estudo clínico piloto randomizado, paralelo, com intervenção dietética	Adultos com obesidade (n=34)	Suplementação com 4 cápsulas/dia (1 g cada) de: óleo de oliva (OO), óleo de peixe (FO), ou óleo de peixe rico em DHA (high-DHA FO) por 12 semanas	Frequência de subtipos de linfócitos B circulantes, secreção de citocinas e anticorpos por células B após estímulo ex vivo (TLR e/ou BCR), lipidoma plasmático	FO reduziu a frequência de células B de memória e plasmáticas e secreção de IgM, mas não de IgG; high-DHA FO aumentou a secreção de IL-10 e TNF α por B após estímulo com TLR9 e TLR9+BCR; OO não alterou citocinas ou anticorpos; os efeitos foram específicos da via de estímulo; o lipidoma plasmático foi modificado seletivamente após FO.
Ru-Xing Zhao <i>et al.</i> (2020)	Estudo clínico observacional	Pacientes com obesidade metabolicamente saudável (MHO) (n = 30) e diabetes tipo 2 (T2D) (n = 30)	-	Coleta de sangue periférico para análise de expressão gênica (AHR), quantificação de subpopulações de células T (Th17, Th22, Th1) e citocinas (IL-17, IL-22)	Aumento de AHR em PBMCs de indivíduos MHO e T2D e se correlaciona com maior frequência de células Th17, Th22 e Th1; IL-17 e IL-22 também estão aumentadas e correlacionadas com AHR

Fonte: autoria própria, 2025.

DISCUSSÃO

A literatura demonstra de forma consistente que os receptores do tipo Toll (TLRs), em especial o TLR4, desempenham papel central na ligação entre dieta, microbiota intestinal e inflamação de baixo grau na obesidade (Nigam *et al.*, 2024; Rosendo-Silva *et al.*, 2023). Em nível molecular, o reconhecimento do LPS bacteriano ocorre pelo complexo LBP/CD14/MD-2, que ativa TLR4 e desencadeia cascatas de sinalização dependentes e independentes de MyD88. Essas vias culminam na ativação de NF- κ B e AP-1, promovendo a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Nigam *et al.*, 2024; Potrykus *et al.*, 2022).

Evidências ex vivo mostram que o palmitato, principal ácido graxo saturado da dieta ocidental, induz a ativação de TLR4 em linhagens de monócitos humanos

e PBMCs, resultando em maior expressão de MMP-9, CCL4 e IL-6. Esses efeitos são dependentes da sinalização TLR4–MyD88 e da ativação subsequente de NF- κ B, AP-1 e MAPKs, podendo ser suprimidos por neutralização ou silenciamento do receptor (Sindhu *et al.*, 2016; Kochumon *et al.*, 2018; 2022).

De forma consistente, Rohm *et al.* (2021) mostraram que indivíduos obesos apresentam maior frequência de macrófagos intestinais pró-inflamatórios no estômago, duodeno e cólon, bem como aumento de monócitos intermediários circulantes, sugerindo recrutamento contínuo para o intestino. Esses achados sustentam o papel da ativação de TLRs na perpetuação do ciclo inflamatório iniciado na mucosa intestinal. Resultados semelhantes foram obtidos por Terán-Cabanillas e Hernández (2017), que demonstraram que a superexpressão de SOCS3 e a tolerância induzida por leptina reduzem a produção de IFN-1 em monócitos humanos, destacando como a obesidade compromete as respostas imunes antivirais por meio da modulação dos TLRs.

Em paralelo, modelos de ilhotas pancreáticas humanas mostraram que tanto o palmitato quanto o LPS promovem secreção de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , acompanhada de disfunção e apoptose de células β , processo exacerbado em condições de obesidade (He *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2019). Além disso, em células L enteroendócrinas humanas, Larraufie *et al.* (2016) mostraram que agonistas específicos de TLRs aumentaram a expressão de Pyy, hormônio central envolvido na regulação da ingestão de alimentos e da motilidade intestinal, por meio de ativação de NF- κ B. Esse efeito foi potencializado pelo butirato, metabólito derivado da fermentação bacteriana, que aumentou a expressão de TLRs e intensificou a resposta inflamatória mediada por NF- κ B.

Em um ambiente de disbiose induzida por dieta rica em gordura, caracterizado pelo aumento de bactérias gram-negativas produtoras de LPS, a ativação contínua de TLR4 leva à inflamação sustentada e à quebra da barreira intestinal, com redução de proteínas de junção como ocludina, claudina e zonulina. Esse processo retroalimenta a endotoxemia metabólica, perpetuando a inflamação sistêmica (Rosendo-Silva *et al.*, 2023).

Ainda assim, permanece uma questão central: a ativação de TLR4 é causa primária ou consequência da obesidade? Por um lado, a evidência de superexpressão de TLRs, mesmo em indivíduos metabolicamente saudáveis, sugere que sua ativação pode preceder as complicações metabólicas, atuando como um gatilho precoce da inflamação (Guerrero-Romero *et al.*, 2023). Por outro, a obesidade promove mudanças ambientais – disbiose, aumento de LPS circulante e lipotoxicidade – que criam condições favoráveis à ativação persistente do TLR4. Dessa forma, parece mais adequado interpretar a ativação de TLRs como parte de um ciclo vicioso, no qual dieta, microbiota e inflamação se retroalimentam.

Além disso, a microbiota intestinal desempenha um papel central na homeostase metabólica e imunológica, e sua disbiose é um dos mecanismos mais consistentes associados à obesidade. Em condições fisiológicas, a fermentação de fibras dietéticas gera AGCCs, como butirato, propionato e acetato, que reforçam a integridade da barreira intestinal, reduzem a lipólise no tecido adiposo e favorecem

a secreção de insulina no pâncreas (Rosendo-Silva *et al.*, 2023). No entanto, dietas ocidentalizadas ricas em gordura (HFD) promovem desequilíbrio entre filos bacterianos — com aumento de Proteobacteria e redução de Firmicutes benéficos como *Faecalibacterium prausnitzii* favorecendo um ambiente pró-inflamatório (Nigam *et al.*, 2024).

Com isso, a alteração da microbiota está diretamente associada ao aumento da permeabilidade intestinal. Ensaios clínicos demonstram que indivíduos obesos apresentam maiores níveis circulantes de zonulina e endotoxinas, correlacionados a inflamação sistêmica e risco cardiometabólico (Ribeiro *et al.*, 2025). O comprometimento da barreira permite o trânsito de LPS para a circulação portal, onde interage com CD14/TLR4 em hepatócitos e células de Kupffer, promovendo inflamação hepática e resistência insulínica (Potrykus *et al.*, 2022).

Damms-Machado *et al.* (2017) observaram que a redução de peso em indivíduos obesos diminuiu significativamente a permeabilidade intestinal e o IL-6, enquanto Cao *et al.* (2022) demonstraram que uma dieta baseada nas diretrizes alimentares dos EUA reduziu a endotoxemia pós-prandial e a permeabilidade intestinal, associadas ao aumento da proporção de acetato fecal. Mais recentemente, Fuke *et al.* (2023) destacaram que níveis plasmáticos de proteína ligadora de LPS (LBP) correlacionam-se negativamente com o consumo de vegetais e positivamente com bactérias como *Prevotella* e *Megamonas*, reforçando o elo dieta–microbiota–endotoxemia.

Esse mecanismo é evidenciado por estudos de intervenção: a suplementação com probióticos, como *Saccharomyces boulardii*, reduziu endotoxemia, inflamação e marcadores de estresse oxidativo em pacientes com síndrome metabólica e osteoartrite (Neda Dolatkshah *et al.*, 2024). Além do fígado, o LPS afeta diretamente células do epitélio intestinal e adipócitos. Em humanos, a cirurgia bariátrica reduziu a expressão de TLR4 no jejuno, acompanhada da melhora da permeabilidade intestinal e diminuição de mediadores inflamatórios, independentemente da perda de peso (Sala *et al.*, 2020). De forma semelhante, dietas enriquecidas com membrana do glóbulo de gordura do leite (MFGM) ou ácidos graxos poli-insaturados (DHA) reduziram endotoxemia e inflamação, reforçando a ideia de que intervenções dietéticas modulam a microbiota e restauram a barreira intestinal (Quarles *et al.*, 2020; Guesdon *et al.*, 2018).

Esses achados destacam a endotoxemia metabólica como o elo entre disbiose e inflamação sistêmica na obesidade. Mais do que uma consequência do ganho de peso, alterações na microbiota e na permeabilidade intestinal parecem atuar como gatilhos causais que perpetuam a inflamação, justificando o interesse em intervenções baseadas em dieta e probióticos. Suplementação com microrganismos como *Akkermansia muciniphila* e *Saccharomyces boulardii* mostrou melhora da função de barreira, redução de inflamação e maior tolerância imunológica (Dolatkshah *et al.*, 2024; Gopal *et al.*, 2024).

No entanto, a resposta inflamatória não é uniforme entre indivíduos obesos, com mulheres apresentando maior prevalência de obesidade mórbida e, após a menopausa, a redistribuição da gordura para o compartimento visceral favorece um

perfil pró-inflamatório, aumentando o risco de T2D e demência (Cruz-Calvo *et al.*, 2022). Em mulheres pós-menopáusicas, Mohamed Gaber *et al.* (2024) demonstraram que maior acúmulo de VAT se associa à abundância de Proteobacteria e maior LPS plasmático, além de anticorpos IgA contra LPS e flagelina, evidenciando a ligação entre disbiose, endotoxemia e adiposidade neste grupo.

Há ainda, a avaliação de indivíduos com obesidade metabolicamente saudável (MHO) que mantêm melhor perfil de adipocinas e sensibilidade à insulina, mas esse estado pode ser transitório, evoluindo para o padrão inflamatório clássico. Zhao *et al.* (2020) observaram um aumento de AHR em PBMCs, correlacionado com uma maior frequência de células Th17, Th22 e Th1, indicando que, mesmo na ausência de complicações metabólicas clássicas, há ativação imune pró-inflamatória.

Esses achados reforçam que a inflamação metabólica não depende exclusivamente da obesidade clássica, mas também de condições hormonais, idade e fenótipos imunológicos distintos. Portanto, o intestino emerge como eixo crítico na interface entre dieta, microbiota e imunidade. Alterações em TLR4, LPS, SCFAs e na permeabilidade intestinal explicam como a disbiose contribui não apenas para a inflamação de baixo grau, mas também para a heterogeneidade clínica da obesidade e de suas comorbidades.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os aspectos observados nesta revisão corroboram a hipótese de que o intestino atua como um gatilho imunológico central na obesidade, mediando a transição de um estado metabólico saudável para uma disfunção inflamatória crônica. A disbiose intestinal que é caracterizada pela alteração da microbiota e assim redução na produção de AGCCs, permitem a endotoxemia metabólica, e essa migração de LPS e a lipotoxicidade induzida pelo palmitato resultam na ativação persistente do TLR4, que deflagra a inflamação sistêmica de baixo grau e contribui diretamente para a resistência à insulina e a disfunção das células β pancreáticas.

Apesar de haver controvérsias sobre essa ativação ser constituída por um evento casual ou consequência da obesidade, há evidências de que a disbiose intestinal e o estado inflamatório mantêm uma relação de retroalimentação em um ciclo vicioso, justificada pelo aumento de macrófagos pró-inflamatórios na mucosa intestinal de indivíduos com obesidade, esses aspectos têm direcionado novas perspectivas na investigação científica posicionando o intestino como um alvo terapêutico fundamental para o manejo da obesidade e suas comorbidades.

REFERÊNCIAS

AMABEBE, E. *et al.* **Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism.** British Journal Of Nutrition, Cambridge, v. 123, n. 10, p. 1127-1137, 3 fev. 2020.

ANDRADE, V. L. A. *et al.* **Obesity and intestinal microbiota.** Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 25, n. 4, p. 583-589, 2015.

BANDER, Z. A. *et al.* **The Gut Microbiota and Inflammation: an overview.** International Journal Of Environmental Research And Public Health, Basel, v. 17, n. 20, p. 7618, 19 out. 2020.

BEAM, A. *et al.* **Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota.** Nutrients, Basel, v. 13, n. 8, p. 2795, 15 ago. 2021.

BERTRAN, L. *et al.* **Expression of jejunal taste receptors in women with morbid obesity.** Nutrients, Basel, v. 13, n. 7, p. 2437, 2021.

CANI, P. D. *et al.* **Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis.** Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 729-734, nov. 2007.

CAO, S. *et al.* **Daily inclusion of resistant starch-containing potatoes in a dietary guidelines for Americans dietary pattern does not adversely affect cardiometabolic risk or intestinal permeability in adults with metabolic syndrome: a randomized controlled trial.** Nutrients, Basel, v. 14, n. 8, p. 1545, 2022.

CHENG, Z. *et al.* **The critical role of gut microbiota in obesity.** Frontiers In Endocrinology, Lausanne, v. 13, p. 1-14, 20 out. 2022.

DAMMS-MACHADO, A. *et al.* **Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction.** The American Journal of Clinical Nutrition, Bethesda, v. 105, n. 1, p. 127-135, 2017.

DOLATKHAH, N. *et al.* **Saccharomyces boulardii improves clinical and paraclinical indices in overweight/obese knee osteoarthritis patients: a randomized triple-blind placebo-controlled trial.** European Journal of Nutrition, Frankfurt, v. 63, n. 6, p. 2291-2305, 2024.

DU, L. *et al.* **Lipopolysaccharides derived from gram-negative bacterial pool of human gut microbiota promote inflammation and obesity development.** International Reviews Of Immunology, Abingdon, v. 41, n. 1, p. 45-56, 2 nov. 2021.

FUKE, N. *et al.* **Association of plasma lipopolysaccharide-binding protein concentration with dietary factors, gut microbiota, and health status in the Japanese general adult population: a cross-sectional study.** Metabolites, Basel, v. 13, n. 2, p. 250, 2023.

GABER, M. *et al.* **Visceral adiposity in postmenopausal women is associated with a pro-inflammatory gut microbiome and immunogenic metabolic endotoxemia.** Microbiome, London, v. 12, n. 1, p. 192, 2024.

GOPAL, R. K.; GANESH, P. S.; PATHOOR, N. N. **Synergistic interplay of diet, gut microbiota, and insulin resistance: unraveling the molecular nexus.** Molecular Nutrition & Food Research, Weinheim, v. 68, n. 23, p. 2400677, 2024.

- GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* **Association between the expression of TLR4, TLR2, and MyD88 with low-grade chronic inflammation in individuals with metabolically healthy obesity.** *Molecular Biology Reports*, Berlin, v. 50, n. 5, p. 4723-4728, 2023.
- GUESDON, W. *et al.* **Effects of fish oils on ex vivo B-cell responses of obese subjects upon BCR/TLR stimulation: a pilot study.** *The Journal of Nutritional Biochemistry*, New York, v. 53, p. 72-80, 2018.
- HE, W. *et al.* **TLR4 triggered complex inflammation in human pancreatic islets.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Amsterdam, v. 1865, n. 1, p. 86-97, 2019.
- HERSOUG, L. *et al.* **Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity.** *Nutrition Research Reviews*, Cambridge, v. 31, n. 2, p. 153-163, 24 jan. 2018.
- HRUBY, A. *et al.* **The Epidemiology of Obesity: a big picture.** *Pharmacoeconomics*, Berlin, v. 33, n. 7, p. 673-689, 4 dez. 2014.
- KANG, C. *et al.* **Gut Microbiota Mediates the Protective Effects of Dietary Capsaicin against Chronic Low-Grade Inflammation and Associated Obesity Induced by High-Fat Diet.** *Mbio*, Washington, v. 8, n. 3, p. 1-14, 5 jul. 2017.
- KOCHUMON, S. *et al.* **Palmitate activates CCL4 expression in human monocytic cells via TLR4/MyD88 dependent activation of NF- κ B/MAPK/PI3K signaling systems.** *Cellular Physiology and Biochemistry*, Basel, v. 46, n. 3, p. 953-964, 2018.
- KOCHUMON, S. *et al.* **Palmitate potentiates lipopolysaccharide-induced IL-6 production via coordinated acetylation of H3K9/H3K18, p300, and RNA polymerase II.** *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 209, n. 4, p. 731-741, 2022.
- LARRAUFIE, P. *et al.* **TLR ligands and butyrate increase Pyy expression through two distinct but inter-regulated pathways.** *Cellular Microbiology*, Hoboken, v. 19, n. 2, p. e12648, 2017.
- LEE, T. *et al.* **Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation.** *Molecular and Cellular Endocrinology*, Amsterdam, v. 486, p. 96-104, 2019.
- LIÉBANA-GARCÍA, R. *et al.* **The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders.** *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, London, v. 35, n. 3, p. 101542, maio 2021.
- LOZUPONE, C. A. *et al.* **Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota.** *Nature*, London, v. 489, n. 7415, p. 220-230, set. 2012.
- MANCINI, M. C. *et al.* **Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 584-608, dez. 2001.

MOHR, A. E. *et al.* **Lipopolysaccharide and the gut microbiota: considering structural variation.** Febs Letters, Hoboken, v. 596, n. 7, p. 849-875, 15 mar. 2022.

NIGAM, M. *et al.* **Exploration of gut microbiome and inflammation: a review on key signalling pathways.** Cellular Signalling, New York, v. 118, p. 111140, 2024.

OLIVEIRA, Alynne Moniellen *et al.* **Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade.** Clinical & Biomedical Research, Porto Alegre, v. 36, n. 4, p. 222-229, 2016.

POTRYKUS, M. *et al.* **Intestinal barrier disorders and metabolic endotoxemia in obesity: current knowledge.** Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, Warszawa, v. 76, n. 1, p. 71-80, 2022.

QUARLES, W. R. *et al.* **Alleviation of metabolic endotoxemia by milk fat globule membrane: rationale, design, and methods of a double-blind, randomized, controlled, crossover dietary intervention in adults with metabolic syndrome.** Current Developments in Nutrition, Cary, v. 4, n. 9, p. nzaa130, 2020.

RIBEIRO, M. G. C. *et al.* **Adiposity and inflammation markers explain mostly part of the plasma zonulin variation in Brazilian adults with overweight/obesity: a cross-sectional analysis from Brazilian nuts study.** Clinical Nutrition, Edinburgh, v. 45, p. 22-30, 2025.

ROHM, T. V. *et al.* **Obesity in humans is characterized by gut inflammation as shown by pro-inflammatory intestinal macrophage accumulation.** Frontiers in Immunology, Lausanne, v. 12, p. 668654, 2021.

ROSENDO-SILVA, D. *et al.* **Are gut dysbiosis, barrier disruption, and endotoxemia related to adipose tissue dysfunction in metabolic disorders? Overview of the mechanisms involved.** Internal and Emergency Medicine, Cham, v. 18, n. 5, p. 1287-1302, 2023.

SALA, P. *et al.* **Intestinal expression of toll-like receptor gene changes early after gastric bypass surgery and association with type 2 diabetes remission.** Nutrition, New York, v. 79, p. 110885, 2020.

SANTACRUZ-CALVO, S. *et al.* **Adaptive immune cells shape obesity-associated type 2 diabetes mellitus and less prominent comorbidities.** Nature Reviews Endocrinology, London, v. 18, n. 1, p. 23-42, 2022.

SINDHU, S. *et al.* **Palmitate-induced MMP-9 expression in the human monocytic cells is mediated through the TLR4-MyD88 dependent mechanism.** Cellular Physiology and Biochemistry, Basel, v. 39, n. 3, p. 889-900, 2016.

SOUZA, Gabriela Leite de *et al.* **Diagnóstico e análise da Síndrome Metabólica em Pacientes com Obesidade Mórbida.** Brazilian Journal Of Implantology And Health Sciences, Curitiba, v. 6, n. 7, p. 2908-2928, 28 jul. 2024.

TEIXEIRA, Tatiana F.s. *et al.* Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutrition Research*, New York, v. 32, n. 9, p. 637-647, set. 2012.

TERÁN-CABANILLAS, E.; HERNÁNDEZ, J. **Role of leptin and SOCS3 in inhibiting the type I interferon response during obesity.** *Inflammation*, New York, v. 40, n. 1, p. 58-67, 2017.

WHO. **Obesity and overweight.** Genebra, 9 jun. 2021.

YU, Linda Chia-Hui *et al.* **Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology.** *World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology*, San Francisco, v. 3, n. 1, p. 27, 2012.

ZHAO, R. X. *et al.* **Increased AHR transcripts correlate with pro-inflammatory T-helper lymphocytes polarization in both metabolically healthy obesity and type 2 diabetic patients.** *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 11, p. 1644, 2020.