



E - B O O K

# O IMPACTO DAS DIETAS RESTRITIVAS NA MICROBIOTA INTESTINAL



Nutrição Clínica Aplicada  
à Gastroenterologia



PUC  
GOIÁS

PÓS PUC

## O IMPACTO DAS DIETAS RESTRITIVAS NA MICROBIOTA INTESTINAL



# LEILA LEIKO HASHIMOTO

Nutricionista formada pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP). Doutora em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP), com ênfase em nutrição e microbioma intestinal. Coordenadora da Pós-Graduação de Nutrição Aplicada à Gastroenterologia do Instituto LG/PUC-Goiás.

# INTRODUÇÃO

Os padrões alimentares restritivos foram popularizados nas últimas décadas com o objetivo principal de redução de gordura e peso corporal, além de redução do risco de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Entre eles, a dietacetogênica e o jejum intermitente.

As proporções dos componentes alimentares, como carboidrato, proteína, gordura, fibras alimentares, minerais e compostos fenólicos, estimulam diferentemente o crescimento de bactérias benéficas ou prejudiciais à saúde humana. Além disso, a atividade metabólica desses microrganismos também gerará efeitos locais e sistêmicos, tais como a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), trimetilamina e aminoácidos de cadeia ramificada. Nesse sentido, a complexa interação entre dieta-microbioma-hospedeiro tem sido uma área de destaque científico, uma vez que tem reconhecida importância no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.



# DIETA CETOGÊNICA



A dieta cetogênica é um padrão alimentar de muito baixo teor de carboidratos (4% do valor calórico total) e rico em gordura (90% do valor calórico total), tipicamente na proporção 4:1 da quantidade de gordura para proteínas+carboidratos (Shoeler e Cross, 2016). Essa dieta se popularizou como um plano de perda de peso, mas também vem sendo estudada no tratamento de epilepsia refratária e outras doenças neurológicas, câncer, doença hepática gordurosa não alcoólica, entre outras condições (Barry et al., 2018).

Após vários dias com uma redução drástica da ingestão de carboidratos, há uma mudança adaptativa da fonte primária de combustível para o organismo, o qual passa a utilizar gorduras ao invés de glicose para a energia necessária. No sistema nervoso central, os ácidos graxos livres não são capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica e essa energia é fornecida pelos corpos cetônicos, produzidos a partir da quebra de gordura. Para a saúde intestinal, estes metabólitos podem fornecer

# DIETA CETOGÊNICA

energia aos colonócitos, regulação da motilidade intestinal e da função barreira, diferenciação do crescimento celular, absorção de íons, modulação imune e redução do risco de doenças intestinais (PAOLI et al., 2019).

Estudos sobre o impacto da dieta cetogênica sobre as bactérias intestinais ainda são escassos. O primeiro estudo a mostrar que a dieta cetogênica afeta o microbioma intestinal foi conduzido em modelo murino de transtorno do espectro do autismo (NEWELL et al., 2016). O consumo da dieta cetogênica causou um efeito antimicrobiano ao diminuir significativamente a abundância bacteriana total. Além disso, o enriquecimento das bactérias **Akkermansia muciniphila** e **Parabacteroides** foi observado após a intervenção com dieta cetogênica em modelo animal (MA et al., 2017; OLSON et al., 2018).

Em humanos, essa intervenção foi capaz de reduzir a quantidade de **Faecalibacterium spp.**, **Blautia**, **Bifidobacterium**, **Eubacterium Rectale** e **Eubacterium Dialister** (MURTAZA et al., 2019; LINDEFELDT et al., 2019). As duas primeiras bactérias têm alta capacidade de fermentação e podem aumentar a produção de neurotransmissores inibitórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), que em última instância reduzem a excitabilidade neuronal e podem ter efeitos anticonvulsivantes.

**Bifidobacterium** e **Eubacterium Rectale** afetam os níveis de AGCC (lactato e acetato) e regulam o pH do lúmen intestinal e o crescimento de patógenos (SOURBRON, THEVISSSEN E LAGAE, 2021). Portanto, esses resultados indicaram que a dieta cetogênica promoveu efeitos negativos à microbiota e saúde intestinal.

Um estudo recente publicado na revista Cell indicou que a redução de **Bifidobacterium** após dieta cetogênica pode também ser mediada pelo aumento da produção de corpos cetônicos, principalmente beta-hidroxibutirato, resultando em menores níveis

# DIETA CETOGÊNICA

de células pró-inflamatórias Th17 no intestino e gordura visceral. Esse resultado é positivo, uma vez que a inflamação de baixo grau está relacionada com resistência à insulina e doenças metabólicas, como a obesidade (ANG et al., 2020).

A dieta cetogênica ainda precisa ser extensamente investigada, uma vez que os estudos científicos disponíveis atualmente são considerados pilotos e não apresentam consenso sobre os efeitos à microbiota intestinal. Além disso, é necessário avaliar cuidadosamente o desenho metodológico e as limitações das pesquisas para ter conclusões mais fidedignas. Uma limitação a ser considerada é a variação da composição de macronutrientes de dietas que podem induzir a cetose, como dieta de baixo índice glicêmico, dieta de Atkins, entre outras (ATTAYE et al., 2022).



# JEJUM INTERMITENTE



O jejum intermitente é um método de restrição calórica cíclica, em que se intercala períodos de alimentação e de jejum. Os regimes de jejum podem variar de acordo com o número de horas de restrição alimentar, dias de intervalo entre os jejuns, duração, etc. Dentre os protocolos mais comuns, estão a alimentação com restrição de tempo e o jejum em dias alternados (PATTERSON E SEARS, 2017).

A prática do jejum intermitente tem sido associada à longevidade e redução do risco de doenças crônicas, como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e doenças degenerativas (WILHELMI et al., 2013). Os potenciais mecanismos de promoção da saúde associados ao jejum são: regulação metabólica (lipídios, insulina, inflamação, hormônios de saciedade), ajuste do ciclo circadiano e modulação da microbiota intestinal (PATTERSON E SEARS, 2017).

# JEJUM INTERMITENTE

Em uma recente revisão sistemática, 11 estudos foram avaliados quanto aos efeitos do jejum intermitente na microbiota intestinal de humanos (ANGOORANI et al., 2021). Em resumo, o regime de restrição de calorias foi benéfico ao aumentar a abundância de gêneros produtores de AGCC (*Faecalibacterium*, *Akkermansia* e *Bifidobacteria*) e reduzir a bactéria patogênica *Fusobacterium*, associada à fisiopatogênese do câncer colorretal. Por sua vez, o protocolo de jejum por restrição de tempo, sobretudo o jejum de Ramadan (sem comer e beber durante a luz do dia), levou ao enriquecimento de bactérias benéficas (*Lachnospiraceae* e *Akkermansia muciniphila*) e redução de Firmicutes. Esses achados foram associados a alterações metabólicas, como melhora dos níveis de colesterol e glicose, redução do peso e da massa gorda.

Um ensaio clínico randomizado controlado avaliou os efeitos do jejum intermitente sobre os fatores de risco cardiometabólicos e microbiota intestinal em pacientes com síndrome metabólica (GUO et al., 2021). O protocolo consistiu em 2 dias de jejum modificado por semana, com restrição de 69% das calorias ingeridas em comparação ao grupo controle, durante 8 semanas. A intervenção induziu o aumento significativo da abundância de *Ruminococcaceae*, *Roseburia* e *Clostridium*. O jejum foi capaz de aumentar a produção de AGCC e reduzir os níveis circulantes de LPS, que foram associados de forma significativa a melhora nos fatores de risco cardiovascular, redução de massa gorda e melhora do estresse oxidativo e inflamação.

O programa de jejum conhecido como Buchinger foi investigado em pacientes hipertensos com síndrome metabólica (BALOGH et al., 2020) e adultos saudáveis (LILJA et al., 2021). Esse protocolo consiste na ingestão diária de 250 kcal (0,2 g gorduras, 1,8 g de proteínas, 56,2 g de carboidratos, 1,1 g de fibras alimentares e ingestão de líquidos de 2-2,5 litros por dia), de forma supervisionada. Os alimentos permitidos são caldo de legumes, suco de frutas ou vegetais, mel, chás de ervas e água (WILHELMI et al., 2013).

# JEJUM INTERMITENTE

Em geral, o jejum de Buchinger apresentou resultados negativos à composição da microbiota intestinal, como redução de bactérias produtoras de butirato (**Faecalibacterium Prausnitzii Eubacterium Rectale**), que se reverteu após três meses. Por meio de uma análise funcional do microbioma intestinal, Balogh e colaboradores (2020) também observaram que essa intervenção foi associada ao aumento da produção de propionato e da capacidade de degradação de mucina. Essa característica leva à maior permeabilidade intestinal, conhecida como “leaky gut”, permitindo translocação de toxinas bacterianas ou até mesmo microrganismos do lúmen intestinal para a circulação sanguínea, o que pode desencadear uma cascata inflamatória.

Os achados de estudos sugerem que diferentes protocolos de jejum, incluindo jejum Ramadan, jejum em dias alternados ou por restrição de tempo, podem promover efeitos positivos à microbiota intestinal e marcadores metabólicos. No entanto, são necessários mais estudos para explorar detalhadamente a conexão entre microbiota intestinal e frequência, horário e composição das refeições (ANGOORANI et al., 2021).



# CONCLUSÕES

As dietas restritivas apresentam resultados variados a depender da estratégia utilizada. Ainda são necessários mais estudos controlados e com grandes populações para determinar os efeitos dessas dietas no microbioma intestinal.

Com base nos estudos disponíveis, a saúde e microbiota intestinal podem ser beneficiadas com a redução de proteínas e gorduras de origem animal e carboidratos refinados, e aumento de fibras alimentares, compostos bioativos e gorduras mono e poliinsaturadas.



# REFERÊNCIAS

Ma D, Wang AC, Parikh I, Green SJ, Hoffman JD, Chlipala G, Murphy MP, Sokola BS, Bauer B, Hartz AMS, Lin AL. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep*. 2018 Apr 27;8(1):6670. doi: 10.1038/s41598-018-25190-5. PMID: 29703936; PMCID: PMC5923270.

Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):64-79. doi: 10.1210/clinem/dgaa644. PMID: 33017844.

Lilja S, Stoll C, Krammer U, et al. Five Days Periodic Fasting Elevates Levels of Longevity Related Christensenella and Sirtuin Expression in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2331. Published 2021 Feb 26. doi:10.3390/ijms22052331

Raoul P, Cintoni M, Palombaro M, et al. Food Additives, a Key Environmental Factor in the Development of IBD through Gut Dysbiosis. *Microorganisms*. 2022;10(1):167. Published 2022 Jan 13. doi:10.3390/microorganisms10010167

Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C, Lischka E, Lischka N, Lützner H, May W, Ritzmann-Widderich M, Stange R, Wessel A, Boschmann M, Peper E, Michalsen A; Medical Association for Fasting and Nutrition (Ärztegesellschaft für Heilfasten und Ernährung, ÄGHE). Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *ForschKomplementmed*. 2013;20(6):434-43. doi: 10.1159/000357602. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24434758.

Abu-Ghazaleh N, Chua WJ, Gopalan V. Intestinal microbiota and its association with colon cancer and red/processed meat consumption. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):75-88. doi: 10.1111/jgh.15042.

Ang QY, Alexander M, Newman JC, Tian Y, Cai J, Upadhyay V, Turnbaugh JA, Verdin E, Hall KD, Leibel RL, Ravussin E, Rosenbaum M, Patterson AD, Turnbaugh PJ. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell*. 2020 Jun 11;181(6):1263-1275.e16.

Angoorani, P., Ejtahed, HS., Hasani-Ranjbar, S. et al. Gut microbiota modulation as a possible mediating mechanism for fasting-induced alleviation of metabolic complications: a systematic review. *NutrMetab (Lond)* 18, 105 (2021). Attaye I, van Oppenraaij S, Warmb

# REFERÊNCIAS

Attaye I, van Oppenraaij S, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M. The Role of the Gut Microbiota on the Beneficial Effects of Ketogenic Diets. *Nutrients*. 2021 Dec 31;14(1):191. doi: 10.3390/nu14010191.

Maifeld, A., Bartolomaeus, H., Löber, U. et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients. *Nat Commun* 12, 1970 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22097-0>

Barry D, Ellul S, Watters L, Lee D, Haluska R Jr, White R. The ketogenic diet in disease and development. *Int J Dev Neurosci*. 2018 Aug;68:53-58.

David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24336217; PMCID: PMC3957428.

Do MH, Lee E, Oh MJ, Kim Y, Park HY. High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change. *Nutrients*. 2018;10(6):761. Published 2018 Jun 13. doi:10.3390/nu10060761

García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Nogueras-Fraguas F, Coca S, Guijarro LG, García-Honduvilla N, Asúnolo A, Sanchez-Trujillo L, Lahera G, Bujan J, Monserrat J, Álvarez-Mon M, Álvarez-Mon MA, Ortega MA. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Feb 22;13(2):699. doi:10.3390/nu13020699. PMID: 33671569; PMCID: PMC7927055.

Gorvitovskaia A, Holmes SP, Huse SM. Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome*. 2016 Apr 12;4:15. doi: 10.1186/s40168-016-0160-7. PMID: 27068581; PMCID: PMC4828855.

J, Dickmann S, Friedrich M, Liu SY, Collins SL, Ingebrigtsen D, Miller S, Turnbaugh JA, Patterson AD, Pollard KS, Mai K, Spranger J, Turnbaugh PJ. Caloric restriction disrupts the microbiota and colonization resistance. *Nature*. 2021 Jul;595(7866):272-277.

# REFERÊNCIAS

Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-585. doi:10.1038/nm.3145

Laudisi F, Stolfi C, Monteleone G. Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. *Nutrients*. 2019 Oct 1;11(10):2334.

Lindfeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, Andersson B, Borenstein E, Dahlin M, Prast-Nielsen S. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019 Jan 23;5(1):5. doi: 10.1038/s41522-018-0073-2. PMID: 30701077; PMCID: PMC6344533.

Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, et al. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021;10(11):3164. Published 2021 Nov 14. doi:10.3390/cells10113164

Mani V, Hollis JH, Gabler NK. Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia. *NutrMetab (Lond)*. 2013;10(1):6. Published 2013 Jan 10. doi:10.1186/1743-7075-10-6

Mani V, Hollis JH, Gabler NK. Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia. *NutrMetab (Lond)*. 2013;10(1):6. Published 2013 Jan 10. doi:10.1186/1743-7075-10-6

Murtaza N, Burke LM, Vlahovich N, Charlesson B, O' Neill H, Ross ML, Campbell KL, Krause L, Morrison M. The Effects of Dietary Pattern during Intensified Training on Stool Microbiota of Elite Race Walkers. *Nutrients*. 2019 Jan 24;11(2):261

Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome*. 2021 Mar 22;9(1):66. doi: 10.1186/s40168-020-00996-6. PMID: 33752754; PMCID: PMC7986288.

Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, Hittel DS, Rho JM, Shearer J. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2016 Sep 1;7(1):37.

# REFERÊNCIAS

Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018 Jun 14;173(7):1728-1741.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027. Epub 2018 May 24. Erratum in: *Cell*. 2018 Jul 12;174(2):497. PMID: 29804833; PMCID: PMC6003870.

Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies?. *Genes (Basel)*. 2019;10(7):534. Published 2019 Jul 15.

Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2017 Aug 21;37:371-393. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715993.

Roager HM et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*. 2019 Jan;68(1):83-93. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314786. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29097438; PMCID: PMC6839833.

Sara C Di Rienzi, Robert A Britton, Adaptation of the Gut Microbiota to Modern Dietary Sugars and Sweeteners, *Advances in Nutrition*, Volume 11, Issue 3, May 2020, Pages 616-629, Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol*. 2016 Jun;16(3):208-14.

Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, LaMoia TE, Dupont LM, Serna V, Tang F, Gomes-Dias L, Blakeslee JJ, Hatzakis E, Peterson SN, Anderson M, Pratley RE, Kyriazis GA. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome*. 2021 Jan 12;9(1):11. doi: 10.1186/s40168-020-00976-w. PMID: 33431052; PMCID: PMC7802287.

Shikany JM, Demmer RT, Johnson AJ, et al. Association of dietary patterns with the gut microbiota in older, community-dwelling men. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(4):1003-1014. doi:10.1093/ajcn/nqz174

Simões CD, Maukonen J, Scott KP, Virtanen KA, Pietiläinen KH, Saarela M. Impact of a very low-energy diet on the fecal microbiota of obese individuals. *Eur J Nutr*. 2014 Sep;53(6):1421-9.

# REFERÊNCIAS

Sourbron J, Thevissen K, Lagae L. The Ketogenic Diet Revisited: Beyond Ketones. *Front Neurol.* 2021;12:720073. Published 2021 Jul 30. doi:10.3389/fneur.2021.720073

Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, Brown C, Vangay P, Knights D, Jonnalagadda S, Koecher K, Karl JP, Thomas M, Dolnikowski G, Li L, Saltzman E, Wu D, Meydani SN. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2017 Mar;105(3):635-650. doi: 10.3945/ajcn.116.146928. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28179226; PMCID: PMC5320415.

von Schwartzberg RJ, Bisanz JE, Lyalina S, Spanogiannopoulos P, Ang QY, Cai Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab.* 2016 Jul 12;24(1):41-50.

Wan Y, Yuan J, Li J, Li H, Zhang J, Tang J, Ni Y, Huang T, Wang F, Zhao F, Li D. Unconjugated and secondary bile acid profiles in response to higher-fat, lower-carbohydrate diet and associated with related gut microbiota: A 6-month randomized controlled-feeding trial. *Clin Nutr.* 2020 Feb;39(2):395-404.

Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011 Oct 7;334(6052):105-8. doi: 10.1126/science.1208344. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885731; PMCID: PMC3368382.



**LEILA LEIKO HASHIMOTO**

**E - B O O K**

# **O IMPACTO DAS DIETAS RESTRITIVAS NA MICROBIOTA INTESTINAL**



Pós-Graduação

**Nutrição Clínica Aplicada  
à Gastroenterologia**



**Instituto LG**  
PÓS-GRADUAÇÃO



**PUC**  
GOIÁS

**PÓS PUC**