

# Impacto do Consumo de Alimentos Ultraprocessados na Diversidade da Microbiota Intestinal em Indivíduos com Dislipidemia

**Palavras-Chave:** MICROBIOTA, ULTRAPROCESSADOS, DISLIPIDEMIA

**Autores(as):**

Raiane Nicole Vian De Oliveira<sup>1</sup>, Bruna Toledo Nunes<sup>2</sup>, Sonia Noberto<sup>3</sup>, Marco Aurélio Ramirez Vinolo<sup>2</sup>, Letícia da Silva Pires Canevare<sup>3</sup>, Maisa Miranda Araújo<sup>4</sup>, Nubia de Cássia Almeida Queiroz<sup>5</sup>, Daniele Daiane Affonso<sup>5</sup>, Rogério José Machado Junior<sup>5</sup>, Luan da Silva Dias Rabelo<sup>5</sup>, Juliana Darro Canela<sup>5</sup>, Fernanda Marconi Roversi<sup>3</sup>, João Ernesto de Carvalho<sup>5</sup>, Mary Ann Foglio<sup>5</sup>, Licio Augusto Velloso<sup>3</sup>, Patricia Borges Botelho Gamba<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Aplicadas/Unicamp

<sup>2</sup> Instituto de Biologia/Unicamp

<sup>3</sup> Faculdade de Ciências Médicas/Unicamp

<sup>4</sup> Faculdade de Ciências da Saúde/UnB

<sup>5</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Unicamp

**INTRODUÇÃO:** A dislipidemia é definida como uma doença metabólica caracterizada por alterações na concentração plasmática das lipoproteínas<sup>1</sup>. Sua alta prevalência pode estar associada ao aumento da ocorrência de fatores de risco como diabetes, uso de medicações, sedentarismo e o consumo excessivo de alimentos gordurosos, advindos principalmente do alto consumo de alimentos ultraprocessados (AUP)<sup>2</sup>. Segundo Nilson<sup>3</sup>, a composição nutricional desbalanceada dos AUP desencadeia múltiplos mecanismos nocivos, tais como aumento da inflamação, alterações no sistema endócrino e na microbiota intestinal, influenciando não apenas a desordem metabólica que é a dislipidemia, mas também fatores associados a ela como a disbiose intestinal.

Portanto, a microbiota é um potencial mediador dos efeitos do consumo de alimentos ultraprocessados no metabolismo e na saúde. No entanto, apenas três estudos foram realizados com o objetivo de elucidar esses aspectos, como enfatiza Vitali et al.<sup>4</sup> em sua metanálise realizada em 2024. À vista disso infere-se a necessidade de compreender como e se os alimentos ultraprocessados modulam negativamente a microbiota de indivíduos com dislipidemia, uma vez que os estudos existentes na área são limitados e pouco abrangentes. Portanto, o objetivo deste estudo será avaliar se o consumo de ultraprocessados influencia a composição da microbiota intestinal em pessoas com hipercolesterolemia.

**METODOLOGIA:** Foi realizada uma análise transversal dos dados do baseline do “Estudo clínico de formulação contendo tocotrienol a 70%, obtido do urucum (*Bixa orellana* L.), no controle de lipidemias”

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas, sob o nº de parecer 5.842.783.

## **2.1 Desenho do Estudo e Coleta de Dados**

A coleta de dados ocorreu de junho de 2022 a julho de 2023 no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. Os participantes foram recrutados por meio de chamadas telefônicas, publicidade na mídia, mídias sociais, pôsteres e busca ativa na Universidade. Inicialmente, foram instruídos sobre os detalhes do estudo e responderam a um questionário de triagem para identificar os critérios de inclusão e exclusão. Foram selecionados participantes de ambos os sexos com idade entre 20 e 74 anos e LDL-C > 100 mg/dL.

Foram excluídos indivíduos com doença psiquiátrica ou outras doenças que afetem a compreensão do termo de consentimento; grávidas; indivíduos com alergia a urucum (*Bixa orellana* L.) ou vestígios de urucum; usando medicamentos específicos para controlar altos níveis de triglicerídeos e colesterol (ou seja, estatinas e outros); e comorbidades em qualquer estágio, diagnosticadas por um médico, incluindo diabetes, doença cardiovascular; doença renal grave, doença hepática, HIV.

Após a triagem, uma primeira coleta de sangue foi agendada para confirmar a hipercolesterolemia (LDL-C > 100 mg/dL, risco intermediário). A partir daí, um questionário sociodemográfico online foi aplicado aos participantes, e uma nova avaliação foi agendada para avaliar o perfil bioquímico, a ingestão alimentar, o nível de atividade física, as medidas antropométricas e a composição da microbiota intestinal.

## **2.3 Dados Antropométricos**

Os participantes foram pesados em uma balança eletrônica sem sapatos e acessórios, e com roupas leves por um pesquisador treinado. A altura foi medida em um estadiômetro com o participante descalço e calcanhares juntos, costas retas e braços estendidos ao lado do corpo e o mais próximo possível da parede. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado e os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foram utilizados para classificar os participantes. Abaixo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> para baixo peso, entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> para peso normal, entre 25,0 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> para sobrepeso e 30,0 kg/m<sup>2</sup> ou mais para obesidade.

## **2.5 Ingestão Alimentar**

Um pesquisador treinado aplicou um recordatório alimentar de 24 horas a cada participante. Todas as porções de alimentos e bebidas relatadas foram convertidas em gramas e mililitros usando o software Brasil-Nutri®. O consumo alimentar (g ou mL) foi convertido em ingestão total de energia (kcal), macro e micronutrientes (g) e categorizado de acordo com os grupos de processamento alimentar conforme definido pela classificação NOVA, utilizando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. O consumo alimentar foi apresentado ajustado pelo consumo energético, ou seja, em densidade do respectivo grupo alimentar (g/1000kcal).

## **2.7 Análise Bioquímica**

Amostras de sangue foram coletadas de uma veia periférica na manhã seguinte a um jejum de 12 horas. Colesterol total, HDL-c, triglicerídeos, VLDL-C e LDL-C foram analisados usando um método enzimático colorimétrico e a glicose foi analisada pelo Método Enzimático da Hexoquinase.

## 2.8 Extração de DNA e avaliação da microbiota intestinal

As amostras fecais foram coletadas e armazenadas em um freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ . O DNA foi extraído com o kit ZymoBIOMICS™ DNA Miniprep (Zymo Research, Cat. No. D4304, Irvine, CA, USA). A região V3-V4 do gene 16S rRNA foi amplificada com primers universais. As bibliotecas foram sequenciadas no sistema NovaSeq 6000 (Illumina). O controle de qualidade foi realizado com FastQC/MultiQC. A análise de sequências foi realizada no QIIME2 2021.11 com DADA2 e classificação taxonômica com banco Silva 138. As ASVs foram importadas para o R (pacote phyloseq) para visualização com microViz. A diversidade alfa (Observed, Shannon, and Pielou indices) e beta (Bray-Curtis, UniFrac) foi calculada. A análise diferencial foi realizada com os pacotes microbiomeMarker (ALDEx2, LefSe), e a função predita com PICRUST2.

## 2.8 Bioinformática e análise estatística

Os dados foram avaliados quanto a sua distribuição pelo teste Shapiro-Wilk. Os táxons diferencialmente abundantes foram identificados entre os tercis de consumo de ultraprocessados. Os desfechos clínicos foram comparados entre os tercis de AUP utilizando modelos lineares e aditivos com testes post-hoc para variáveis com distribuição normal ou seu teste não paramétrico correspondente.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

No total, 145 participantes atenderam aos critérios de elegibilidade para serem incluídos no estudo. No entanto, 36 não compareceram à consulta inicial e 9 não conseguiram coletar as fezes. Portanto, 100 participantes foram incluídos nesta análise. A amostra foi composta por 57 participantes do sexo feminino e 43 do sexo masculino. Os participantes foram estratificados em tercis com base na ingestão de AUP (g/1000 Kcal): baixo consumo: 0,00 a  $\leq 50,55$  g/1000 Kcal (N = 34), ingestão média:  $> 50,55$  a  $\leq 173,72$  g/1000 Kcal (N = 33) e alto consumo:  $> 173,72$  a  $\leq 601,29$  g/1000 Kcal (N = 33). Aqueles com baixo consumo de AUE eram significativamente mais velhos (média de idade  $50,68 \pm 10,39$ ) do que aqueles com consumo médio ( $43,48 \pm 10,16$ ) ( $p = 0,018$ ). A distribuição do IMC e do sexo, por sua vez, não diferiu entre os grupos. Portanto, somente a idade foi incluída como covariável no modelo.

Em relação ao perfil lipídico e glicêmico, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos. Já na composição da microbiota, o alto consumo de AUP foi associado a uma redução dos índices de diversidade alfa. De acordo com Saurabh Kedia e Vineet Ahuja<sup>5</sup> um alto nível de  $\alpha$ -

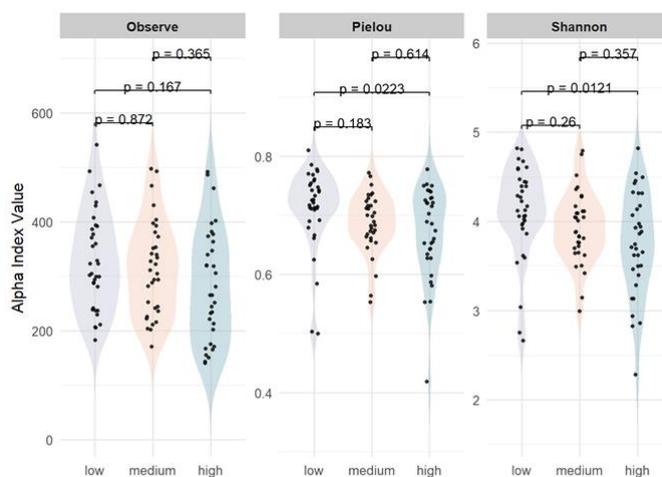


Figura 1 - índices de diversidade alfa e sua relação com o consumo de AUP

diversidade é geralmente associado a um microbioma saudável e equilibrado e o inverso pode simbolizar uma desordem. Portanto, esse resultado sugere que o consumo de AUP tornou as comunidades microbianas menos diversas, reduzindo o número de espécies diferentes, e menos equilibradas, ou seja, dominadas por alguns táxons, evidenciando uma possível disbiose intestinal. Ao analisar a beta-diversidade, observou-se uma diferença significativa na composição da microbiota entre os indivíduos com baixo e alto consumo de AUP ( $R^2 = 0.02$ ,  $p = 0.0283$ ).

Para identificar os táxons diferencialmente abundantes entre os grupos, a análise diferencial da abundância relativa foi realizada e um aumento das bactérias da família Enterococcaceae/ gênero *Enterococcus*; da ordem Lactobacillales, da família Streptococcaceae e da Família Actinomycetaceae/gênero *Actinomyces* no grupo de alto consumo de AUP foi observado. O táxon Lachnospiraceae.UGC.010, por sua vez, estava depletado no mesmo grupo. Segundo Valentil et

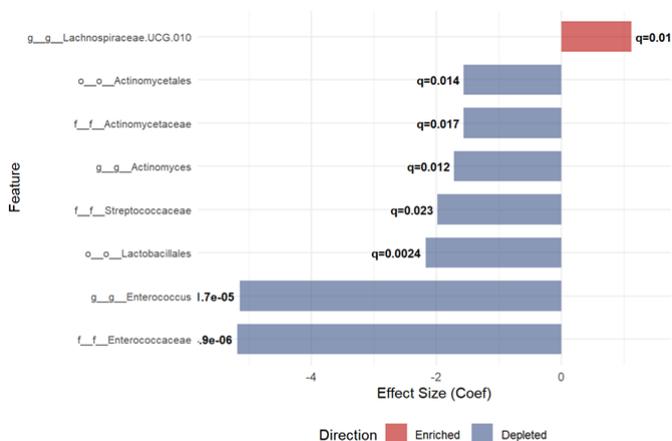


Figura 2 - Mudanças taxonômicas observadas entre os grupos baixa e alta ingestão de AUP (baixa vs alta). Valores significativos quando  $q < 0,05$

al<sup>6</sup> o consumo de doces, doces gordurosos, refrigerantes e bebidas açucaradas está relacionado a abundância de Lactobacillales, Streptococcaceae e Actinobactérias na microbiota intestinal. Ainda segundo a autora, o consumo de carne, doces e produtos fritos também pode aumentar Lachnospiraceae, entretanto esse resultado não foi observado na presente pesquisa. Por outro lado, de forma semelhante ao nosso estudo, Sierra et al<sup>7</sup> observou uma diminuição de *Lachnospira* em mulheres que consumiam mais de cinco porções de UP por dia. Ainda são limitadas as informações acerca do impacto da Lachnospiraceae UCG-010 na saúde e seu papel fisiológico é amplamente desconhecido, permanecendo controverso apesar de evidências que apontam para quadros de disbiose<sup>8</sup>.

No intuito de explorar a funcionalidade de comunidades microbianas, foi realizada a análise de predição de funcionalidade utilizando o PICRUST2 (MetaCy). Foi observado que as vias de biossíntese de mono-trans, poli-cis decaprenil fosfato, biossíntese de peptidoglicano V (resistência a  $\beta$ -lactâmicos), biossíntese de geranylgeranildifosfato, via I do mevalonato, degradação I e II do tolueno (via o-cresol/4-metilcatecol), degradação I da L-tirosina foram mais abundantes entre as pessoas do grupo com alto consumo de AUP, demonstrando que os AUP podem promover vias associadas à resistência, desintoxicação de xenobióticos e adaptação ao estresse, consistentes com disbiose da microbiota e perda do equilíbrio comensal.

## CONCLUSÕES:

O consumo elevado de alimentos ultraprocessados compromete a composição e função da microbiota intestinal, sendo caracterizado por: redução de diversidade microbiana, perda de microrganismos benéficos, enriquecimento de táxons adaptativos ou inflamatórios e alterações

metabólicas desfavoráveis. Tais modificações podem contribuir para processos inflamatórios crônicos, distúrbios metabólicos e disfunção da barreira intestinal.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. DE OLIVEIRA, Lorena et al. **Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados.** Journal of Health & Biological Sciences, vol. 5, n. 4, p. 320-325. 2017. DOI: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v5i4.1306.p320-325.2017>.
2. FALUDI A. et al. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Arq Bras Cardiol, vol. 109, p. 1-76. 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
3. NILSON, E. **Alimentos ultraprocessados e seus riscos à cultura alimentar e à saúde.** Revista de Alimentação e Culturas das Américas. vol. 3, n. 2, p. 133-146. 2022. DOI: <https://doi.org/10.35953/raca.v3i2.145>.
4. VITALE, M. et al. **Ultra-Processed Foods and Human Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.** Advances in Nutrition, vol.15, 2024,100121.
5. KEDIA, S., AHUJA, V. **Human gut microbiome: A primer for the clinician.** JGH Open, vol. 7. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12902>.
6. PARTULA, Valentin et al. **Associations between usual diet and gut microbiota composition: results from the Milieu Intérieur cross-sectional study.** The American Journal of Clinical Nutrition, v. 109, n. 5, p. 1472–1483, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz029>.
7. SIERRA, Amanda, et al. **Gut Microbiota Differences According to Ultra-Processed Food Consumption in a Spanish Population.** Nutrients, vol. 13. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082710>.
8. YANG, Jieping et al. **Effect of Standardized Grape Powder Consumption on the Gut Microbiome of Healthy Subjects: A Pilot Study.** Nutrients, v. 13, n. 11. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13113965>.