

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Ingrid Oliveira Zoppi
Mariana Ribeiro

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO
DA OBESIDADE**

São Paulo
2019

Ingrid Oliveira Zoppi
Mariana Ribeiro

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DA
OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição do
Centro Universitário São Camilo,
orientado pela Profa. Dra. Deborah
Cristina Landi Masquio, como
requisito parcial para obtenção do
título de Nutricionista.

São Paulo
2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Zoppi, Ingrid Oliveira

A influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade / Ingrid Oliveira Zoppi, Mariana Ribeiro.-- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

55 p.

Orientação de Deborah Cristina Landi Masquio

Trabalho de Conclusão do Curso de Nutrição (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Dieta 2. Doença crônica 3. Lipopolissacarídeos 4. Microbioma gastrointestinal 5. Obesidade 6. Probióticos I. Ribeiro, Mariana II. Masquio, Deborah Cristina Landi III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.398

**Ingrid Oliveira Zoppi
Mariana Ribeiro**

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO
DA OBESIDADE**

São Paulo, 09 de dezembro de 2019

Professor Orientador Deborah Cristina Landi Masquio

Professor Examinador

**São Paulo
2019**

DEDICATÓRIA

INGRID OLIVEIRA ZOPPI

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por me acompanhar durante toda a jornada, guiando-me e iluminando cada passo.

Aos meus pais, Marcos Zoppi Filho e Fatima Ione de Oliveira Zoppi, ao meu noivo Gilberto Henrique Pinhoni, meus amigos e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

MARIANA RIBEIRO

Dedico este trabalho aos meus pais, Sérgio Luís Ribeiro e Márcia Lima Ribeiro, e aos meus avós Maria Vandeci Rabelo, Laura Pereira Ribeiro e Luiz Baptista Ribeiro (*in memoriam*), que sempre forneceram o suporte necessário durante todo o período da graduação, seja em presença física ou espiritual.

AGRADECIMENTOS

INGRID OLIVEIRA ZOPPI

Agradeço primeiramente à minha parceira de trabalho quem admiro, Mariana Ribeiro, que além de ter sido uma ótima companheira durante todo o curso, pude contar para execução do trabalho de maneira proveitosa e próspera.

Expresso minha eterna gratidão a todos os professores que passaram em minha vida, por todo esforço e conhecimento compartilhado de modo a me tornar uma pessoa preparada para a profissão que sonho em seguir, em especial a minha orientadora deste trabalho de conclusão de curso, Déborah Cristina Landi Masquio.

Gratidão a todas as nutricionistas que foram minhas orientadoras de residência e que puderam me ensinar e compartilhar a vivência da profissão na prática, todas foram especiais.

Regracio imensamente a nutricionista Andreia Naves, profissional que sempre tive admiração e que tive a oportunidade de conhecer e criar amizade, o que me fez recorrer inúmeras vezes a ela para tirar dúvidas, pedir conselhos e conversar e, portanto deixo registrada minha eterna gratidão, pois fez toda diferença no meu amadurecimento profissional. Ela me inspira.

MARIANA RIBEIRO

Primeiramente agradeço a minha dupla, Ingrid Zoppi, pelos ensinamentos transmitidos em todo o período da graduação, a parceria e compreensão no desenvolvimento deste trabalho, não tenho dúvidas de que será uma excelente profissional.

Aos meus irmãos, Beatriz Ribeiro e Luca Ribeiro, por entenderem o momento certo entre estudo e distração. Ao meu namorado, Lucas Maciel, por todo o companheirismo e incentivo nos dias difíceis, além do interesse em sempre saber um pouco mais sobre a nutrição através da minha ótica, de forma com que sempre me motivou a pensar nas melhores estratégias de comunicação para disseminar a ciência da nutrição. E aos meus amigos, do curso e da vida, que sempre me apoiaram e incentivaram.

Agradecimentos também a todo o corpo docente do Centro Universitário São Camilo, que me ensinaram o quanto o conhecimento técnico é fundamental, mas que também como a parte humana é importante no cuidado em saúde, sempre respeitando e prezando pela singularidade do indivíduo. Em especial a professora Déborah Cristina Landi Masquio, que aceitou nos orientar sem hesitar e sempre exigindo o melhor de nós, de maneira que fosse desenvolvido o melhor trabalho possível.

Por fim agradeço todos os profissionais da saúde que conheci nestes anos que, durante a graduação, o trabalho, a iniciação científica e os estágios curriculares, me ensinaram como ser uma profissional humana e aprender a olhar o indivíduo além de um diagnóstico, respeitando seus aspectos biológicos e culturais.

RESUMO

A obesidade é definida como uma doença crônica multifatorial não transmissível caracterizada pelo excesso de gordura corporal, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de diversas comorbidades. O ser humano possui trilhões de microrganismos que se localizam na microbiota intestinal, sendo as bactérias sua maior parte. Estas bactérias podem ser divididas em vários filos, como Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobactérias e Actinobactérias. Alterações no balanço entre esses filos podem acarretar em desequilíbrio fisiológico. Estudos têm relacionado a interação da microbiota intestinal com alterações metabólicas, podendo estar envolvida no desenvolvimento da obesidade. Assim, este trabalho teve como objetivo investigar a relação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade. Realizou-se revisão bibliográfica de 72 artigos científicos nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, através das técnicas booleanas AND e OR, e os seguintes descritores: Microbioma gastrointestinal, Lipopolissacarídeos, Doença Crônica, Obesidade, Dieta e Probióticos. Foram selecionados artigos publicados nos idiomas inglês e português, além de Guias de Orientação e livros acadêmicos. Observa-se que indivíduos com obesidade possuem um perfil de microbiota diferente de indivíduos eutróficos, apresentando abundância de cepas de bactérias patogênicas, que estão associadas à disbiose intestinal, como Firmicutes e Actinobactérias. Sugere-se que o perfil disbiótico da microbiota intestinal está associado à alterações estruturais e fisiológicas no organismo humano, que podem levar à um processo inflamatório e ao aumento do tecido adiposo. A microbiota intestinal alterada influencia no metabolismo e na homeostase energética através da sua contribuição na extração, estoque e gasto de energia proveniente dos nutrientes consumidos através da dieta. As partículas de lipopolissacarídeos (LPS) provenientes de bactérias gram negativas podem atravessar a barreira epitelial intestinal e alcançar a circulação sanguínea. Esta molécula tem sido envolvida na proliferação de pré-adipócitos em adipócitos e na alteração do balanço entre hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo. Evidências demonstram que a LPS induz a inflamação através de sua ligação ao complexo CD14 e TLR4 de células imunes, levando a produção de citocinas pró-inflamatórias e as diversas comorbidades relacionadas à obesidade. A probioticoreterapia tem sido considerada uma estratégia complementar ao tratamento interdisciplinar da obesidade, por favorecer vantagens à saúde global do indivíduo e atenuar o processo inflamatório. Conclui-se que a microbiota intestinal alterada está relacionada à mecanismos fisiopatológicos que se relacionam ao desenvolvimento da obesidade. Entretanto, ainda precisam ser melhor analisados os mecanismos para que se compreenda de fato a relação de causa e efeito entre a obesidade e o padrão da microbiota intestinal.

Palavras chave: Microbioma gastrointestinal, Lipopolissacarídeos, Doença Crônica, Obesidade, Dieta e Probiótico.

ABSTRACT

Obesity is defined as a non-transmissible chronic multifactorial disease characterized by excess of body fat, being a risk factor for the development of many comorbidities. The human being has trillions of microorganisms that are in the intestinal microbiota, being most of them bacteria. These bacteria can be separated into several phyla, such as Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria and Actinobacteria. Changes in the composition between these phyla can lead to physiological imbalance. Studies have related the interaction of intestinal microbiota with metabolic alterations and may be involved in the development of obesity. Thus, this study aimed to investigate the relationship between the intestinal microbiota and the development of obesity. A literature review of 72 scientific articles was performed in the Pubmed, Scielo and Lilacs databases, using the Boolean AND and OR techniques, and the following descriptors: Gastrointestinal Microbiome, Lipopolysaccharides, Chronic Disease, Obesity, Diet and Probiotics. 72 English and Portuguese articles were selected, as well as Guidelines and academic books. Obese individuals have a different microbiota profile than compared to eutrophic, presenting abundance of pathogenic bacterial strains, which are associated with intestinal dysbiosis, such as Firmicutes and Actinobacteria. It is suggested that the dysbiotic profile of the intestinal microbiota is associated with structural and physiological changes in the human organism, which may lead to an inflammatory process and an increase in adipose tissue. Altered intestinal microbiota influences energy metabolism and homeostasis through its contribution to the extraction, stockpiling and energy expenditure of nutrients consumed through the diet. Lipopolysaccharide (LPS) particles from gram negative bacteria can cross the intestinal epithelial barrier and reach the bloodstream. This molecule has been involved in the proliferation of pre-adipocytes in adipocytes and in altering the balance between hypertrophy and adipose tissue hyperplasia. Evidence shows that LPS induces inflammation through its binding to the immune cell CD14 and TLR4 complex, leading to the production of proinflammatory cytokines and various obesity-related comorbidities. Probiotic therapy has been considered a complementary strategy to the interdisciplinary treatment of obesity, because support the overall health of the individual and attenuates the inflammatory process. It is concluded that altered intestinal microbiota is related to pathophysiological mechanisms associated to the development of obesity. However, the mechanisms still needed to be better analyzed in order to really understand the cause and effect relationship between obesity and the pattern of the intestinal microbiota.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome; Lipopolysaccharides; Chronic Disease, Obesity, Diet and Probiotic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos diferentes tipos de bactérias ao longo do trato gastrointestinal.....	17
Figura 2 – Comparação entre um microbioma intestinal saudável e não saudável.....	21
Figura 3 – Funcionalidade da barreira intestinal.....	22
Figura 4 – Fatores interferentes na composição da microbiota intestinal ao longo da vida.....	31
Figura 5 – Relação entre microbiota intestinal e obesidade.....	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 MÉTODOS.....	15
4 DESENVOLVIMENTO.....	16
4.1 Microbiota intestinal.....	16
4.1.1. Definição e composição da microbiota intestinal.....	16
4.1.2 Funções da microbiota intestinal.....	19
4.2 Formação da microbiota intestinal.....	23
4.2.1 Gestação.....	23
4.2.2 Tipo de parto.....	24
4.2.3 Tipo de aleitamento.....	25
4.2.4 Introdução alimentar	26
4.3 Fatores determinantes da microbiota intestinal.....	27
4.3.1 Fases da vida.....	27
4.3.2 Alimentação.....	28
4.3.3 Estilo de vida.....	30
4.4 Obesidade.....	32
4.4.1 Definição e prevalência da obesidade.....	32
4.4.2 Fisiopatologia.....	33
4.4.3. Consequências da obesidade.....	35
4.4.4 Etiologia.....	36
4.5. Microbiota intestinal e desenvolvimento da obesidade.....	40
4.6 Probioticoterapia no tratamento da obesidade.....	44
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível definida pelo excesso de gordura corporal que representa riscos à saúde, sendo proveniente de etiologia multifatorial que apresenta crescente mundial há 5 décadas (VIGITEL, 2016; DERAM *et al.*, 2017; SWINBURN *et al.*, 2019).

Dentre as consequências principais da obesidade está a síndrome metabólica, caracterizada pela associação de algumas comorbidades como diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e circunferência de cintura elevada que se inter-relacionam entre si. Além disso, há o risco aumentado para doenças cardiovasculares, disfunção renal, doenças hepáticas, apneia do sono, infertilidade e alguns tipos de câncer que levam à desfechos de mortalidade (OMS, 2009; MARTIN, *et al.*, 2015; MANNA; JAIN, 2015; NAVES, 2016; VIGITEL, 2016; STOLARCZYK, 2017; ABESO, 2019).

O ambiente obesogênico é caracterizado pelo maior consumo de gordura saturada, açúcar e alimentos refinados associado ao menor nível de atividade física, e compõe os fatores ambientais que colaboram para o aumento na incidência e prevalência crescente da obesidade. Esses hábitos levam a uma inflamação subclínica do organismo, ocasionando modificação da permeabilidade intestinal, liberação de hormônios intestinais e inflamação crônica de baixa intensidade, característica de doenças relacionadas à obesidade (KRAJMALNIK-BROWN *et al.*, 2012; FISBERG *et al.*, 2016; NAVES, 2016; DERAM; COMINETTI; HORST, 2017; A SWINBURN *et al.*, 2019; KAYSER, *et al.*, 2019).

Atualmente vem sendo estudado cada vez mais a interação da microbiota intestinal com o organismo humano, sua origem, sua composição, seus mecanismos e efeitos na saúde. Diversas evidências indicam que todos esses fatores podem influenciar no desenvolvimento de alterações metabólicas que possuem relação com a obesidade (CLAESSON *et al.*, 2010; CLEMENTE *et al.*, 2012; LERAYER; ANTUNES; OLIVEIRA, 2013; LYNCH; PEDERSEN, 2016; RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; SMIDT; VOS, 2007).

Fatores endógenos e exógenos influenciam na formação da microbiota intestinal, entre eles destacam-se os primeiros mil dias de vida, que contribui na

definição de um padrão microbiano inicial, e ao longo da vida diversos fatores ambientais modulam a composição dessa microbiota, como padrão alimentar, prática de exercício físico, uso de medicamentos, uso de drogas e exposição ao estresse (LYNCH; PEDERSEN, 2016).

Os seres humanos possuem trilhões de células microbianas que interagem com o organismo e geram efeitos de caráter simbiótico, ou seja, positivos, e efeitos de caráter disbiótico, que seriam prejudiciais à saúde. Quando saudável, a microbiota exerce funções de extrema importância para um bom funcionamento do organismo, sendo que a interação microbiana e metabólitos gerados entre bactérias e substratos oferecidos afetam diretamente a programação metabólica do indivíduo ainda na infância, influenciando à longo prazo as respostas deste metabolismo. Além disso, há evidências de influência da microbiota intestinal sobre a regulação do balanço energético, controle hormonal, ansiedade, resposta ao estresse, depressão, capacidade de cognição, absorção de nutrientes, produção de vitaminas e eficiência do sistema imunológico (VOS, 2007; LEBEER; VANDERLEYDEN; KEERSMAECKER, 2010; ARUMUGAM *et al.*, 2011; SANTOS, VARAVALLLO, 2012; ; CLEMENTE *et al.*, 2012; RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; SMIDT; RANGAN; HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2015; HEIJTZ, 2016; HANG, 2017).

A disbiose intestinal é caracterizada por maior quantidade de bactérias de caráter patogênico no intestino, e vem sendo fortemente associada ao desenvolvimento da obesidade. Estudos mostram que a microbiota de pessoas obesas possui uma composição diferente da microbiota de pessoas eutróficas, o que significa que a alteração da composição da microbiota intestinal pode promover distúrbios metabólicos, influenciando de maneira negativa a maior predisposição do indivíduo a obesidade (PEARSON, 2006; LEE *et al.*, 2014).

A relevância e importância da microbiota intestinal sobre o metabolismo humano impulsionou o desenvolvimento da probióticoterapia, que é uma terapia em que se ministra probióticos ou paraprobióticos, de forma oral para tratar ou prevenir alterações intestinais, sendo também muito estudada atualmente para o tratamento da obesidade. Observa-se que sua aplicação apresenta influência positiva em alguns parâmetros ligados à obesidade, como perfil lipídico, aumento da atividade

de enzimas antioxidantes e proteção da mucosa intestinal (LEE *et al.*, 2014; GOMES, *et al.*, 2017; KAYSER, *et al.*, 2019).

Visto que a obesidade tende ainda a crescer no Brasil e no mundo, dá-se a importância de investigar cada vez mais os fatores que podem influenciar no seu desenvolvimento, bem como em sua prevenção e controle.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a relação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade ao longo da vida.

2.2 Objetivos específicos

- Compreender os fatores envolvidos na formação da microbiota intestinal nos primeiros mil dias;
- Elucidar os determinantes da composição da microbiota intestinal ao longo da vida;
- Analisar como a microbiota intestinal reflete no desenvolvimento da obesidade;
- Discorrer sobre a obesidade e suas comorbidades;
- Verificar o impacto da probioticoterapia no tratamento da obesidade;

3 MÉTODOS

Realizou-se revisão bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, através das técnicas booleanas AND e OR. Os descritores utilizados na busca foram: Microbioma gastrointestinal/ Gastrointestinal Microbiome, Lipopolissacarídeos/ Lipopolysaccharides, Gravidez/ Pregnancy, Nutrição do Lactente / Infant Nutrition, Doença Crônica / Chronic Disease, Obesidade / Obesity, Alimentação / Feeding, Alimentos, Dieta e Nutrição / Probiotic / Diet, Food, and Nutrition. Foram selecionados artigos publicados nos idiomas inglês e português. Além disso, foram consultados Guias de Orientação e livros acadêmicos para agregar informações e base teórica.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1. Microbiota intestinal

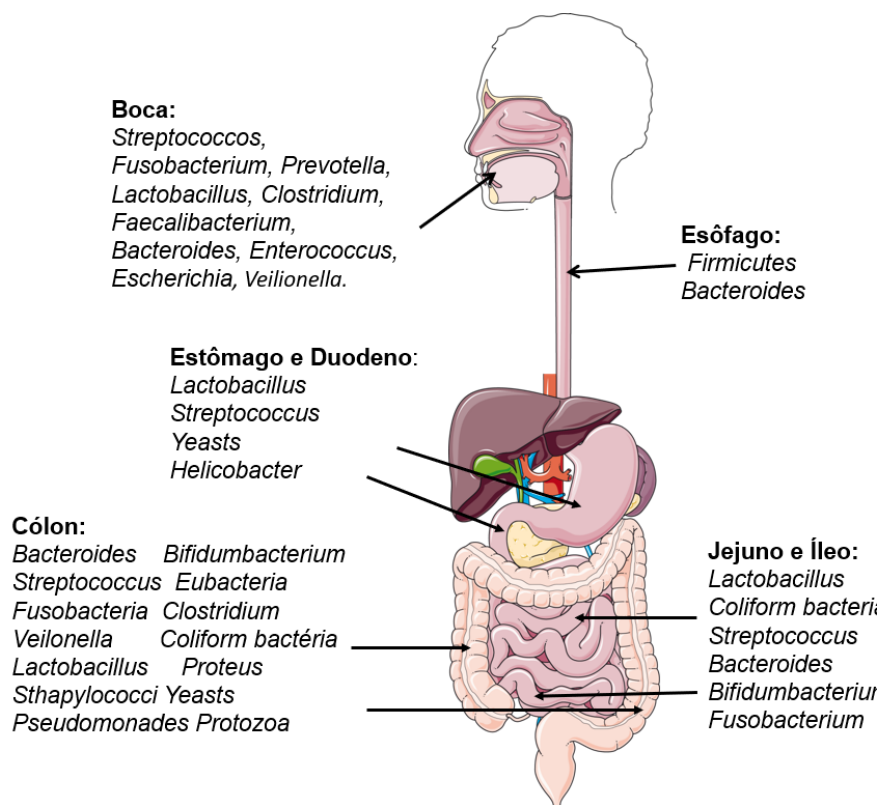
4.1.1. Definição e composição da microbiota intestinal

A microbiota é definida como um conjunto de milhares de microrganismos metabolicamente ativos que habitam um órgão ou uma parte do corpo de um indivíduo, incluindo bactérias, vírus, fungos e leveduras. A população completa destes microrganismos associados com o ambiente é caracterizada como microbioma. O intestino é o órgão que abriga a maior parte desta comunidade, com destaque para a porção do cólon (CRESCI; BAWDEN, 2015; GROMPONE, 2013; LERAYER; ANTUNES; OLIVEIRA, 2013; TURNBAUGH *et al.*, 2007).

Estima-se que existam cerca de 400 espécies bacterianas, separadas em comensais (bactérias não prejudiciais, e que podem ser benéficas em certos contextos participando de interações simbióticas, competindo por sítios de ligação de patógenos e exercendo propriedades antiadesivas e protetoras na superfície do enterócito), patogênicas (que exercem efeitos nocivos) e as potencialmente patogênicas (que em circunstâncias normais possuem uma relação de comensalismo, entretanto em condições vulneráveis podem ocasionar malefícios à saúde) (ANVISA, 2002; SANTOS, GROMPONE, 2013; VARAVALLO, 2012; TONON *et al.*, 2016; RANGAN; HANG, 2017).

As interações entre os microrganismos garantem o equilíbrio do microbioma, sendo que há presença de determinados tipos de bactérias em cada região do corpo devido às características de cada local, como pH e temperatura. Ao longo do trato gastrointestinal (TGI) são encontradas inúmeras espécies de bactérias distintas. No estômago e no intestino delgado, regiões de ação do suco gástrico, há menores quantidade e variedade quando comparado ao jejuno, íleo e cólon, os quais são ambientes favoráveis para o crescimento bacteriano. Como representado na figura 1, é possível observar os diferentes tipos e a distribuição das bactérias ao longo do TGI, sendo o intestino grosso o local responsável por ter a maior concentração de bactérias. O estômago e o duodeno possuem 10^1 a 10^2 UFC/ml, jejuno e íleo 10^4 a 10^8 UFC/ml, enquanto o cólon possui de 10^{10} a 10^{12} UFC/ml (PAIXÃO, 2017; CRESCI; BAWDEN, 2015; SANTOS, VARAVALLO, 2012).

Figura 1. Distribuição dos diferentes tipos de bactérias ao longo do trato gastrointestinal.



Fonte: Adaptado de Cresci e Bawden 2015; Rojo *et al.* 2017

No microbioma intestinal, há o predomínio de bactérias anaeróbicas, destacando-se os gêneros *Bacteroides*, *Bifidobactérias*, *Eubacteria*, *Clostridio*, *Peptococos*, *Peptostreptococos*, *Ruminococos* e *Fusobacteria*. Como exemplo de probióticas, temos as *Bifidobactérias* e os *Lactobacilos*, e como exemplo de nocivas podemos citar a *Enterobacteria* e *Clostridio spp* (PAIXÃO, 2017).

A proporção de bactérias benéficas para a saúde intestinal também está relacionada com a idade do indivíduo. Crianças saudáveis em condições favoráveis apresentam uma proporção de cerca de 80% deste perfil de bactérias benéficas, enquanto na vida adulta verifica-se em torno de 20-25% da composição por bactérias benéficas, dependendo das condições e fatores determinantes que refletem o perfil da colonização entérica (KUNDU *et al.*, 2017).

Ao longo da vida, o organismo humano diminui a quantidade de *bifidobactérias* e aumenta o número de bactérias patogênicas e leveduras, podendo deixar o indivíduo mais susceptível à infecções e desordens metabólicas

(CLAESSON *et al.*, 2010; CLEMENTE *et al.*, 2012; LERAYER; ANTUNES; OLIVEIRA, 2013; LYNCH; PEDERSEN, 2016; RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; SMIDT; VOS, 2007).

Como demonstrado na Tabela 1, as bactérias são classificadas e distribuídas em filós, classes, ordem e família, facilitando a identificação destas.

Tabela 1. Caracterização das bactérias presentes na microbiota intestinal

Filo	Classe	Ordem	Família		
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	Actinomycetaceae		
			Corynebacteriaceae		
			Propionibacteriaceae		
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bifidobacteriales	Bifidobacterium		
		Coriobacteriales	Coriobacteriaceae		
		Bacteroidales	Rikenellaceae		
			Bacteroidaceae		
			Prevotellaceae		
			Porphyromonadaceae		
Cyanobacteria	Cyanobacteria	Chroococcales	Sem classificação		
		Firmicutes	Asteroleplasma	Anaeroplasmatales	Anaeroplasmataceae
Firmicutes	Asteroleplasma	Bacillales	Bacillaceae		
			Staphylococcaceae		
			Lactobacillales	Aerococcaceae	
		Clostridia	Clostridiales	Clostridiales	Carnobacteriaceae
					Lactobacillaceae
					Leuconostocaceae
					Lactococcaceae
					Streptococcaceae
					Cl. cluster I
					Cl. cluster III
					Cl. cluster IV
					Cl. cluster IX
		Cl. cluster XIII			
		Cl. cluster XIVa			
		Cl. cluster XV			

Continuação da Tabela 1. Caracterização das bactérias presentes na microbiota intestinal

Filo	Classe	Ordem	Família	
	Mollicutes	Sem classificação	Cl. cluster XVI Cl. cluster XVII Cl. cluster XVIII	
Fusobacteria	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae Incertae sedis 11	
Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhizobiales	Sem classificação	
		Sphingomonadales	Sem classificação	
	Betaproteobacteria	Burkholderiales		Alcaligenaceae Oxalobacteriaceae Burkholderiaceae Incertae sedis 5
			Neisseriales	Neisseriaceae
			Aeromonadales	Aeromonadaceae Succinivibrionaceae
		Gammaproteobacteria	Enterobacterales	Enterobacteraceae
			Pasteurellales	Pasteurellaceae
			Pseudomonadales	Moraxellaceae Pseudomonadaceae
	Deltaproteobacteria	Vibrionales	Vibrionaceae	
		Xanthomonadales	Xanthomonadaceae	
Desulfovibrionales		Desulfovibrionaceae		
Epsilonproteobacteria	Campylobacterales		Campylobacteraceae Helicobacteraceae	
Verrucomicrobia	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	
Euryarchaeota	Methanobacteria	Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	

Fonte: Adaptado de Rajilić-stojanović, Smidt e Vos, 2007

4.1.2. Funções da microbiota intestinal

Estudos prévios indicaram que a microbiota intestinal compõe um genoma aproximadamente 150 vezes maior do que o genoma humano, e assume, desta maneira, importante papel na regulação de vias metabólicas (RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; SMIDT; VOS, 2007; ZHENG *et al.*, 2015). As trilhões de células microbianas presentes no organismo humano, interagem com o meio e realizam ações de caráter

simbiótico ou disbiótico no hospedeiro (RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; SMIDT; VOS, 2007; CLAEISSON *et al.*, 2010; CLEMENTE *et al.*, 2012; CRESCI; BAWDEN, 2015; LYNCH; PEDERSEN, 2016).

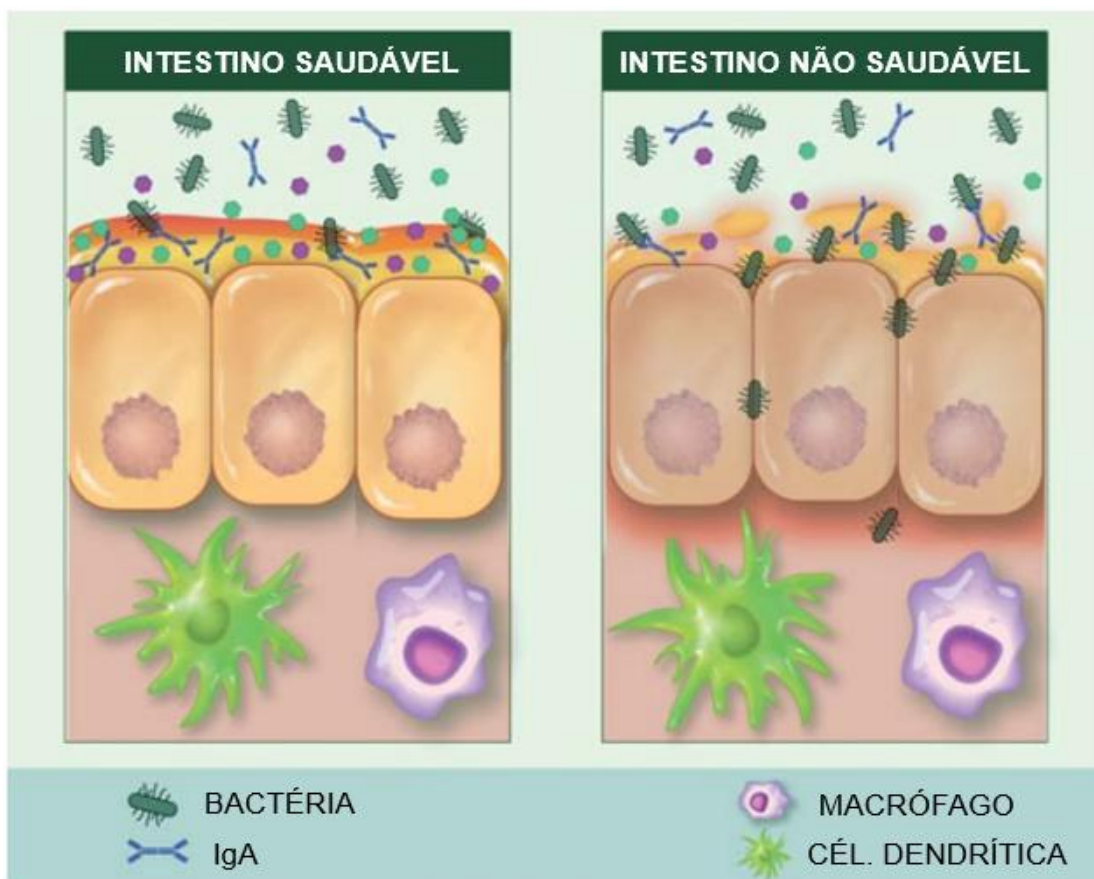
O papel exercido pela microbiota intestinal no organismo humano é diverso, sendo importante o envolvimento em funções metabólicas, como por exemplo: fermentação e absorção de carboidratos não digeríveis, captação e armazenamento energia, produção de vitaminas, proteção contra infecções e atuação em funções imunológicas. A fermentação de carboidratos não digeríveis realizada pelas bactérias do intestino resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): acetato, butirato e propionato, que possuem efeitos positivos no organismo (HANG, 2017; VINOLO, *et al.*, 2017; RANGAN; HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2015; CLEMENTE *et al.*, 2012; ARUMUGAM *et al.*, 2011; LEBEER; VANDERLEYDEN; KEERSMAECKER, 2010; RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; SMIDT; VOS, 2007).

A microbiota intestinal quando saudável auxilia no funcionamento adequado do organismo humano, sendo que os metabólitos gerados no intestino, pelas bactérias podem afetar a programação metabólica à longo prazo, envolvendo diversos sistemas, como o sistema nervoso central, regulação do balanço energético, controle hormonal, resposta ao estresse e capacidade de cognição. Além disso, ocorre a produção de enzimas que atuam metabolicamente no intestino e na conversão de compostos que podem ser benéficos ou nocivos ao hospedeiro dependendo dos estímulos externos, como por exemplo alimentação, uso de medicamentos, prática de atividade física, entre outros (SANTOS, VARAVALLO, 2012; HEIJTZ, 2016).

Uma microbiota em equilíbrio garante um intestino com estrutura íntegra, que assegura proteção importante para o organismo. A membrana celular do epitélio intestinal possui permeabilidade seletiva que pode ser influenciada por diversos estímulos crônicos ou agudos de caráter fisiológico, patológico e farmacológico, sendo necessário a presença de transportadores ou canais específicos para absorção e transporte de nutrientes como glicose, aminoácidos, peptídeos, ácidos graxos e vitaminas. As *Tight Junctions* (junções estreitas entre as membranas laterais das células) com suas propriedades funcionais, estruturais e bioquímicas adequadas são responsáveis por garantir a impermeabilidade e evitar a

endotoxemia, o que está ilustrado na figura 2 (PETERSON *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2016).

Figura 2. Comparação entre um microbioma intestinal saudável e não saudável.



Fonte: PETERSON *et al.*, 2015

A presença de estímulos negativos que alteram a composição da microbiota intestinal, desencadeando a disbiose, ou seja, um desequilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas, alteram a estrutura e funcionalidade das *Tight Junctions*. Nesta situação, estas tendem a ficar menos estreitas, o que diminui a eficácia da barreira de proteção e seletividade, deixando que moléculas estruturalmente maiores passem pelo epitélio e possam chegar à lâmina própria presente no intestino e a partir disso desencadear processos inflamatórios e infecciosos (RODRIGUES *et al.*, 2016).

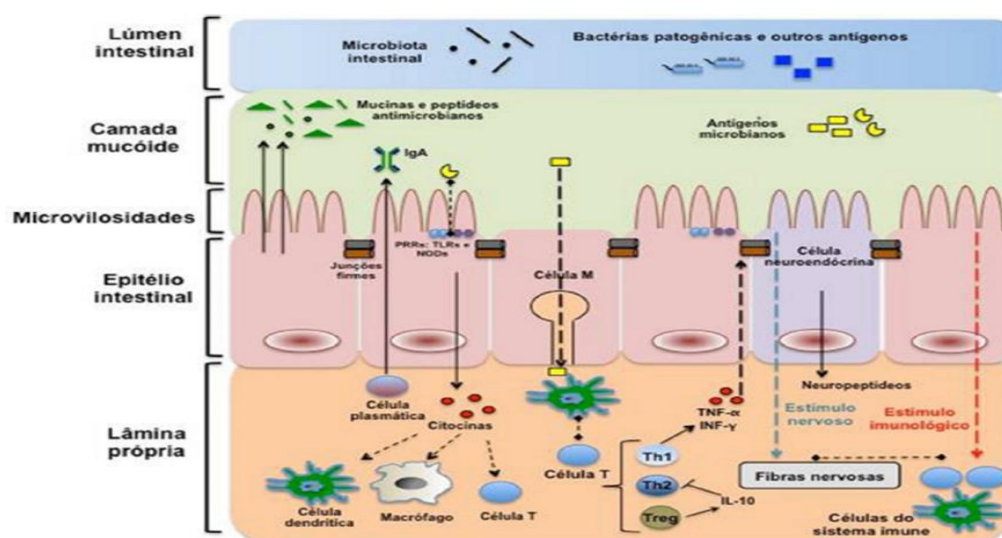
O lipopolissacarídeo (LPS) é uma molécula componente celular predominantemente presente em bactérias Gram Negativas, que funciona como antígeno e estimula a resposta imunológica no organismo humano. Em situações em

que a barreira intestinal não esteja íntegra, as partículas de LPS podem atravessar a barreira epitelial e alcançar a circulação sanguínea. Esta molécula possui diversos efeitos no organismo, dentre eles: aumentar a proliferação de pré-adipócitos em adipócitos e influenciar no balanço entre hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo (TA) (MORAES *et al.*, 2014; HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2015; HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2018).

Os *Toll-Like Receptors* (TLR) são receptores que através de mecanismos de ativação geram inflamação e resistência à insulina, destacando-se os TLR2, TLR4 e TLR5. Evidências demonstram que o LPS induz a inflamação através de sua ligação ao complexo CD14 e TLR4 de células imunes, levando a produção de citocinas pró inflamatórias pelo sistema imunológico e pelo TA (MORAES *et al.*, 2014)

Como é possível identificar na figura 3, no lúmen intestinal estão presentes as bactérias responsáveis pela proteção da barreira, ou seja, que evitam que microrganismos patogênicos habitem determinada região intestinal. A camada mucóide funciona como uma barreira para antígenos microbianos, devido a presença de peptídeos, que é reforçado pelas microvilosidades e auxiliam na seletividade dos compostos que passam pelo epitélio intestinal. Já na lâmina própria é o local onde ocorre a secreção de anticorpos que atuarão na camada mucóide, havendo a regulação imunológica (RODRIGUES *et al.*, 2016).

Figura 3. Funcionalidade da barreira intestinal.



Fonte: RODRIGUES *et al.*, 2016

4.2 Formação da microbiota intestinal

4.2.1. Gestação

Os primeiros mil dias de vida, definido como o período que contempla desde a concepção até os dois anos de idade, é considerado o momento mais crítico para a formação da microbiota intestinal, devido a janela de oportunidade para a modulação presente no período pré-natal, neonatal e pós-natal. Uma microbiota bem estabelecida nessa fase possui grande poder de regeneração e recuperação posteriormente (MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016; MILANI *et al.*, 2016; FERNANDES, 2017).

Anteriormente acreditava-se que o TGI do bebê nascia estéril, entretanto atualmente, devido às novas evidências, sabe-se que ocorre colonização de bactérias antes do nascimento (CLEMENTE *et al.*, 2012; CRESCI; BAWDEN, 2015; RUTTEN *et al.*, 2015; ZHENG *et al.*, 2015; KUNDU *et al.*, 2017). A placenta humana é um órgão vital com a importante função de permitir o aporte de nutrientes e troca de gases no período intrauterino. Estudos recentes demonstram que a placenta possui um microbioma diferenciado composto por uma microbiota comensal não patogênica, indicando que a colonização se inicia intra-útero, durante o desenvolvimento do feto e se mantém no período da gestação. Um estudo que avaliou 195 placentas de bebês a termos e pré-termos, provenientes de gestantes saudáveis, identificou que 27% das amostras estudadas apresentaram bactérias gram positivas e negativas (KUNDU *et al.*, 2017; ZHENG *et al.*, 2015; STOUT *et al.*, 2013)

Estudo de coorte retrospectivo avaliou 166 amostras de fluído amniótico, sendo 68% de pré-termos e 32% a termos. A presença microbiana na cavidade amniótica foi encontrada em 15% dos pacientes, observando dentre as bactérias encontradas, os gêneros *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* e *Bacteroidetes* (DIGIULIO *et al.*, 2008).

Estudo realizado através da análise de 34 gestantes saudáveis constatou em amostras de placentas, coletadas após o parto cesariana, a presença de DNA bacteriano derivado do intestino materno, reforçando a transferência bacteriana na fase intrauterina. Os resultados revelaram DNA proveniente de Bifidobactérias em

33 gestantes e *Lactobacilos* em 31 delas, confirmando a transferência de bactérias via placenta (SATOKARI, *et al.*, 2009).

Em outro trabalho, os pesquisadores isolaram o DNA de bactérias encontradas no sangue do cordão umbilical de filhotes de roedores e encontraram a presença do gênero *Enterococos*, o qual foi administrado em 20 roedores durante a gestação. As roedoras foram submetidas à cesárea e verificou-se a presença de bactérias comensais no líquido amniótico, as quais foram consideradas probióticas e bioprotetoras, evidenciando-se a importância da integridade da membrana placentária (JIMENEZ *et al.*, 2005).

Apesar da exposição intrauterina, a maior parte dos microrganismos presentes na microbiota intestinal serão adquiridos após o parto, sendo que o perfil microbiano das primeiras colonizações será influenciado por outros fatores presentes no período dos primeiros mil dias, como o tipo de parto, aleitamento e introdução alimentar (CLEMENTE *et al.*, 2012; CRESCI; BAWDEN, 2015; RUTTEN *et al.*, 2015; ZHENG *et al.*, 2015; KUNDU *et al.*, 2017).

4.2.2. Tipo de parto

O nascimento e o período logo após o parto são considerados dois momentos importantes para a transmissão e colonização microbiana intestinal do recém-nascido. O bebê é exposto a uma grande quantidade de microrganismos no momento do nascimento, que rapidamente realiza a colonização intestinal do recém-nascido. Esta colonização microbiana pós-natal está relacionada com a programação e desenvolvimento de células epiteliais do intestino, funcionalidade da barreira epitelial, homeostase intestinal, angiogênese e sistema imunológico intestinal (KUNDU *et al.*, 2017; DUNLOP *et al.*, 2015; RUTTEN *et al.*, 2015; ZHENG *et al.*, 2015).

Os bebês que nascem através do parto vaginal (PV) adquirem composição da microbiota vaginal da mãe, enquanto os bebês nascidos por parto cesariana (PC) adquirem microbiota da pele da mãe e do ambiente, geralmente hospitalar, sendo neste caso em maior quantidade *Estafilococos* e *Propionibacteria spp* (DOMINGUEZ *et al.*, 2010; CLEMENTE *et al.*, 2012; CRESCI; BAWDEN, 2015; DUNLOP *et al.*, 2015; KUNDU *et al.*, 2017).

O momento da mudança do ambiente intrauterino para o extrauterino é de grande importância para o recém-nascido, que precisa encarar todas as mudanças fisiológicas e ambientais, como encerrar a nutrição através do cordão umbilical, iniciar sua própria respiração e ativamente começar a procurar por alimentos, o qual entra no próximo fator que interfere na colonização da microbiota intestinal (KUNDU *et al.*, 2017).

4.2.3. Tipo de aleitamento

O tipo de amamentação que o bebê recebe, através do leite materno (LM), fórmulas artificiais (FA) ou leite de vaca (LV), influencia na formação da microbiota intestinal. O LM é considerado a melhor alternativa para uma colonização e maturação do microbioma intestinal, pois contém em sua composição bactérias probióticas e oligossacarídeos, além de ser considerado um alimento completo, oferecendo proteína, lipídio, carboidrato e imunoglobulinas em quantidades adequadas e com boa biodisponibilidade (HEIJTZ, 2016; PEDERSEN, 2016; FERNANDES, 2017).

O leite materno não é considerado estéril, e estima-se que apresente em torno de 600 espécies diferentes de bactérias e cerca de 10^5 a 10^7 UFC em 800ml, com predominância de Lactobacilos, Estafilococos, Enterococos e Bifidobactérias. O leite humano e o colostro são caracterizados como alimentos ricos em bactérias, que desempenham papel benéfico para o organismo humano, e compostos bioativos que servem como substrato para essas bactérias, como por exemplo o fator bífido, que é caracterizado por aproximadamente 130 oligossacarídeos que promovem o crescimento de Bifidobactérias no TGI (LERAYER; ANTUNES; OLIVEIRA, 2013; CRESCI; BAWDEN, 2015; LYNCH; HEIJTZ, 2016; PEDERSEN, 2016; FERNANDES, 2017; MAESSEN *et al.*, 2019).

Os bebês amamentados com LM apresentam maior proporção de espécies probióticas, como Lactobacilos *acidophilus*, Lactobacilos *casei*, *Enterococcus avium* e Bifidobactérias, enquanto os amamentados através de FA apresentam maior quantidade de Lactobacilos *mucosae* e Estreptococos *pleomorphus*. Além disso, a alimentação através de FA altera consideravelmente a microbiota intestinal durante este estágio inicial de colonização intestinal, influenciando de maneira negativa na

composição da comunidade microbiana (SATOKARI, 2009; DUNLOP, 2015; HEIJTZ, 2016; KUNDU *et al.*, 2017).

Os oligossacarídeos do leite humano (OLHs) são açúcares complexos (lactose ligada a um monossacarídeo) presentes em abundância no LM. Foram constatados mais de 200 tipos presentes no LM. Acredita-se que estes compostos não possuam valor nutricional e passem inalterados pela porção superior do TGI, iniciando sua metabolização na porção inferior, exercendo função fundamental na modulação da microbiota do lactente, atuando de maneira efetiva como prebiótico, estimulando o crescimento e atividade microbiana de cepas benéficas (TONON *et al.*; 2016; MAESSEN *et al.*, 2019).

4.2.4. Introdução alimentar

Na fase de desmame e alimentação complementar, novos gêneros bacterianos são introduzidos na microbiota intestinal, levando à um novo padrão de modulação e competição microbiana, sendo influenciados pelo perfil da microbiota já presente e também da oferta dos substratos (ILSI, 2017).

O tipo e o momento da introdução alimentar no primeiro ano de vida influencia a composição do microbioma intestinal, sendo que a introdução alimentar precoce possui relação com maior risco de infecções gastrointestinais, que podem prejudicar a formação de uma microbiota saudável. Até os primeiros 3 anos de vida, há um dinamismo no perfil da composição da microbiota intestinal, devido a cada modificação alimentar e amadurecimento dos órgãos (DUNLOP *et al.*, 2015).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2018), a transição alimentar de maneira adequada para contribuir para uma microbiota saudável deve-se iniciar aos 6 meses (para bebês que estavam sendo amamentados com LM e FA) complementando o aleitamento. Vale ressaltar a importância de não oferecer açúcar refinado, leite de vaca e alimentos ultraprocessados antes dos 2 anos de idade, pois podem influenciar de maneira negativa na formação da microbiota, bem como no desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis em longo prazo (SBP, 2018).

As fibras alimentares interagem com as bactérias intestinais, sendo fermentadas e transformadas em AGCC e absorvidas pela mucosa, garantindo

assim, a principal fonte nutritiva dos colonócitos, além de contribuir para uma colonização microbiana positiva e posteriormente para o fortalecimento do sistema imunológico, mostrando a importância de alimentos como frutas, legumes e verduras fazerem parte dos alimentos oferecidos nessa fase determinante da vida (PAIXÃO, 2017).

Além da escolha dos alimentos, deve-se levar em conta também a higiene do ambiente de manipulação dos alimentos, bem como dos próprios alimentos que irão ser oferecidos à criança, pois alimentos contaminados podem interferir negativamente na microbiota intestinal tanto pela presença de microorganismos patogênicos, quanto caso haja infecção, pelo uso posterior de antibióticos (ILSI, 2017).

4.3 Fatores determinantes da microbiota intestinal

4.3.1. Fases da vida

A adolescência constitui uma fase da vida associada à maiores mudanças fisiológicas, relacionada com a maturação sexual e a transição para a vida adulta. Porém este período da vida também apresenta um impacto importante no microbioma intestinal, pois há diversificação de gêneros bacterianos nesta faixa etária (KUNDU *et al.*, 2017).

Os adolescentes apresentam um microbioma menos complexo e consideravelmente diferente de adultos. Os gêneros Clostridio e Bifidobacteria aparecem em maiores concentrações quando comparado com adultos, já o número de espécies parece ser similar. O microbioma de adolescentes parece funcionar de maneira diferente dos adultos, expressando genes relacionados com o desenvolvimento e crescimento (AGANS *et al.*, 2011; HOLLISTER *et al.*, 2015).

Na vida adulta, a microbiota é relativamente mais estável quando comparada ao início da vida, o aumento da riqueza microbiana e sua complexidade são a marca do microbioma adulto, que é justificado pela idade e associado com a expansão gradual da superfície do intestino (CLAESSON *et al.*, 2012).

Já a fase de envelhecimento humano caracteriza-se por diminuição gradual da função dos órgãos e sistemas. No decorrer da vida, ocorre redução no número

total e na diversidade das espécies e aumento no número de anaeróbias facultativas. A deterioração da dentição, função salivar, digestão e tempo de trânsito intestinal são fatores que também podem influenciar na característica da microbiota durante o envelhecimento. A relação entre microbioma e idade é influenciada também por área geográfica, estilo de vida e alimentação (CLAESSON *et al.*, 2012; LERAYER; ANTUNES; OLIVEIRA, 2013; KUNDU *et al.*, 2017).

4.3.2. Alimentação

Entre os fatores determinantes para a composição da microbiota intestinal, a dieta é o fator ambiental controlável que possui a maior influência em curto e longo prazo, com estudos em modelos animais e em menor escala em seres humanos (PETERSON *et al.*, 2015; MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016; PHIMISTER, 2016).

As evidências de que a colonização intestinal pode começar no útero, realça a importância da saúde intestinal da mãe durante o período gestacional. O consumo de alimentos ricos em probióticos durante a gravidez é associado à diminuição da taxa de nascimentos prematuros, macrosomia, ganho excessivo de peso ou modulação do peso no pós-parto e pré-eclâmpsia (DUNLOP *et al.*, 2015; MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016).

A dieta ocidental, rica em carboidratos simples, gorduras saturadas e quantidade elevada de proteína, está ligada a um desequilíbrio das cepas de microorganismos intestinais, em que há maior abundância de Clostridio e Enterococos spp e menor número de Bifidobactéria e Bacteroidetes (DUNLOP *et al.*, 2015).

Dietas muito restritivas, uma alimentação pobre em nutrientes, com alto consumo de alimentos refinados, baixo consumo de frutas, legumes e verduras são fatores que colaboram para o desenvolvimento da disbiose intestinal. Ao contrário disso, observa-se que uma alimentação com elevada variedade de frutas, verduras e legumes, cereais integrais, leguminosas, nozes, castanhas e iogurtes contribui para um melhor perfil da microbiota intestinal e menores sintomas associados à disbiose, como desconforto gástrico e outros problemas intestinais (DUNLOP *et al.*, 2015; PAIXÃO, 2017; CATRO, 2016).

Um estudo que avaliou a microbiota fecal de 178 indivíduos idosos indicou que uma alimentação variada e saudável promove maior diversidade da microbiota intestinal, além de diminuir marcadores inflamatórios (CLAESSON *et al.*, 2012).

Um estudo comparativo analisou 15 crianças da zona urbana e 14 crianças da zona rural, sendo que o primeiro grupo foi submetido à uma dieta ocidental e o segundo grupo à uma dieta rural. As crianças da zona rural apresentaram maior abundância de Firmicutes e Bacteroidetes em sua microbiota, além de maior teor de ácidos graxos de cadeia curta. Apesar da amostra ser pequena e não ser especificado o conteúdo exato da composição das dietas, observou-se associação entre o maior consumo de alimentos in natura e minimamente processados e uma microbiota mais saudável (FILIPPO *et al.*, 2010).

Foi realizado um estudo durante 5 dias com 6 homens e 4 mulheres de IMC entre 19 e 32kg/m². Os voluntários foram observados por 4 dias antes da intervenção, seguindo suas dietas habituais, e foram observados por 6 dias após a intervenção para avaliar a recuperação microbiana. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos, sendo um grupo que realizou dieta com base em alimentos de origem animal, e outro grupo que seguiu uma dieta vegetariana. No grupo da dieta carnívora, foi observada maior ingestão de gordura saturada, uma quantidade elevada de proteína e ingestão muito menor de fibras. Já no grupo da dieta vegetariana, houve ingestão muito maior de fibras, além da redução de gordura saturada e uma quantidade adequada de proteínas. Durante a intervenção, o perfil da microbiota na fase de dieta vegetariana apresentou maior diversidade de bactérias benéficas. Após os 6 dias de intervenção, observou-se que a microbiota tende a retornar o seu perfil padrão, o que constata-se a importância da constância de hábitos de vida mais saudáveis para influenciar positivamente a composição de uma microbiota (DAVID *et al.*, 2014).

A dieta, então, demonstra ser um dos principais reguladores de curto e longo prazo da estrutura e função da microbiota, e apesar de ainda precisar de mais estudos em humanos com amostras maiores e com metodologias mais controladas, os estudos atuais demonstram que uma dieta normocalórica, rica em fibras e vegetais está associada com alterações benéficas na microbiota intestinal que se relacionam com benefícios para a saúde do indivíduo (PHIMISTER, 2016).

4.3.3. Estilo de vida

O estilo de vida humano está relacionado com alterações da microbiota intestinal, sendo que o estresse crônico, o consumo constante de bebidas alcoólicas, períodos de sono inadequado, a inatividade física e uso frequente de antibióticos de amplo espectro também são fatores que influenciam nesta composição (HEIJTZ, 2016).

O excesso do consumo de bebidas alcoólicas influencia negativamente na ação de enzimas envolvidas no processo digestivo, e acaba por provocar um estresse ao TGI e conseqüentemente à microbiota, acarretando na disbiose intestinal (ROJO *et al.*, 2017).

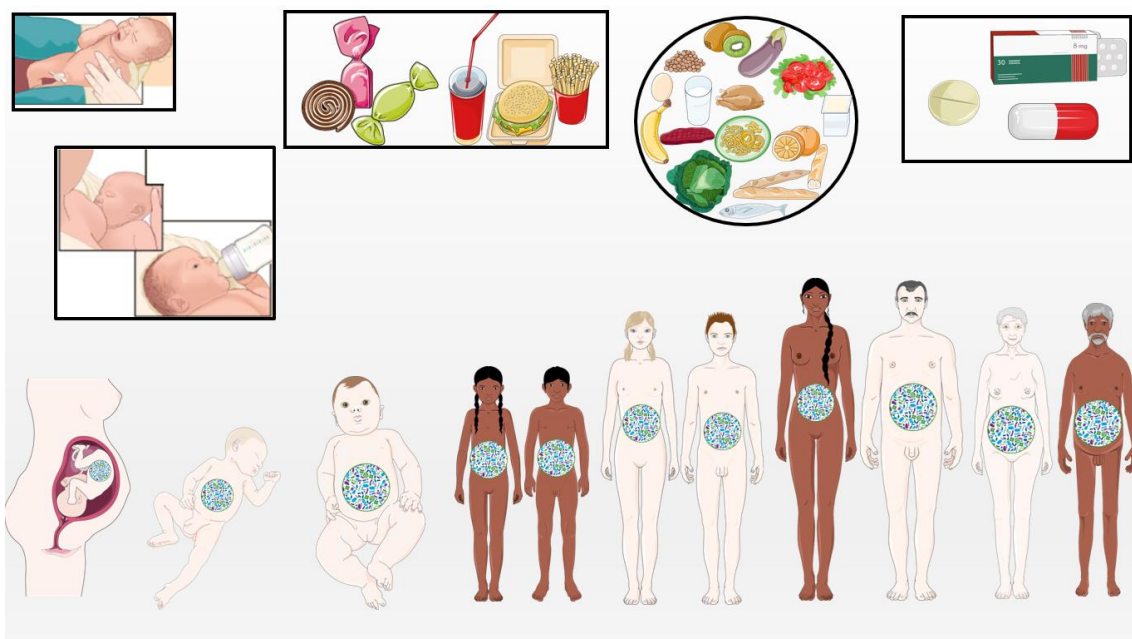
O estresse crônico pode afetar a composição microbiana intestinal, aumentando a translocação de componentes de células bacterianas do intestino na corrente sanguínea, além de elevar a produção de citocinas pró-inflamatórias circulantes, que interagem com o SNC e influenciam em sintomas como depressão e respostas psicológicas ao estresse (DUNLOP *et al.*, 2015).

A administração frequente de medicamentos da classe dos antibióticos foi relacionada com alterações negativas na composição da microbiota, devido a redução no número de bactérias simbióticas e aumento de bactérias patogênicas que contribuem para o estado de disbiose que não é favorável ao organismo (ROJO *et al.*, 2017).

A administração de antibióticos se mostra um fator importante que influencia a colonização intestinal do indivíduo, principalmente no início da vida, impactando negativamente no desenvolvimento da microbiota neonatal, reduzindo a diversidade microbiana e a quantidade de colônias de Lactobacilos e Bifidobactérias. Após realizado um ciclo de antibiótico, o efeito prejudicial ocasionado na microbiota pode durar por até mais de quatro semanas, sendo que sua recuperação parcial pode ocorrer somente na oitava semana após cessado o uso do medicamento. Algumas evidências demonstram que os efeitos a longo prazo da interrupção do desenvolvimento da microbiota, principalmente na infância, levam a alterações da atividade metabólica do microbioma que podem levar ao desenvolvimento de doenças na vida adulta (HEIJTZ, 2016; FERNANDES, 2017).

De forma geral diversos fatores, em diferentes intensidades, podem influenciar na composição da microbiota intestinal de forma positiva ou negativa ao longo da vida, como está ilustrado na figura 4.

Figura 4. Fatores interferentes na composição da microbiota intestinal ao longo da vida



4.4. Obesidade

4.4.1. Definição e prevalência da obesidade

A obesidade é uma condição multifatorial e poligênica complexa, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode representar risco ao bem-estar e a saúde. Era historicamente considerada como um desequilíbrio entre a ingestão calórica e gasto energético, a qual poderia ser resolvida apenas com a prescrição dietética adequada associada com a prática de exercício físico. Porém fatores socioculturais, socioeconômicos, comportamentais e biológicos podem contribuir para que esta patologia se desenvolva (MANNA; JAIN, 2015; SÁINZ *et al.*, 2015; NAVES, 2016; DERAM *et al.*, 2017; OMS, 2009; A SWINBURN *et al.*, 2019).

Utiliza-se como parâmetro de classificação da obesidade o Índice de Massa Corporal (IMC) que considera as variáveis de peso e altura, sendo que os valores iguais ou maiores que 25kg/m² a 29kg/m² são classificados como sobrepeso e valores iguais ou superiores a 30kg/m² são classificados como obesidade. Segundo o percentual de gordura corporal, valor de 35-40% para mulheres e 25-30% para homens é considerado elevado (OMS,2009; NAVES, 2016).

Nas últimas 5 décadas, a obesidade alcançou uma proporção elevada globalmente, sendo considerada como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, estando associada com diversas complicações secundárias e comorbidades. Nesse crescente incluem-se cada vez mais crianças e adolescentes dentro desse perfil nutricional (VIGITEL, 2016; DERAM *et al.*, 2017; A SWINBURN *et al.*, 2019).

De acordo com A Swinburn *et al.* (2019) e Kleinert e Horton (2019), a prevalência da obesidade aumenta em todos os continentes do mundo e nenhum país até hoje conseguiu reverter esta condição, que é considerada um distúrbio crônico e progressivo que leva ao aumento da mortalidade.

De acordo com o estudo epidemiológico brasileiro Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, 2018), a frequência de adultos obesos é de 19,8%, sendo maior entre o sexo feminino do que o masculino, com valores de 20,7% e 18,7% respectivamente.

A última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada no Brasil em 2008-2009 obteve resultados que ainda vão de acordo com as pesquisas atuais, confirmando o aumento da prevalência da obesidade em todas as faixas etárias (IBGE, 2010).

4.4.2. Fisiopatologia

De forma reducionista, pode-se dizer que a obesidade se desenvolve por conta de um balanço energético positivo, o que significa que o indivíduo consome mais calorias do que gasta. Porém existem inúmeros fatores fisiológicos envolvidos nesse mecanismo, sendo que o ciclo para o desenvolvimento da obesidade é um conjunto de diversas alterações, entre eles maior concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo (TA), principalmente o visceral (HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2015; MARTIN, *et al*; 2015).

O TA é composto por adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, células do sistema imunológico e células tronco multipotentes, seu volume pode ser aumentado através da hipertrofia ou hiperplasia e diminuído pela lipólise. A quantidade elevada da enzima Lipoproteína Lipase (LPL) favorece um rápido enriquecimento do adipócito através do acúmulo do conteúdo lipídico presente nas diversas lipoproteínas presentes na circulação sanguínea (HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2018).

Na fisiopatologia da obesidade, observa-se uma regulação inadequada do sistema nervoso e a ação dos hormônios leptina e grelina, os quais são responsáveis pela regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. Assim de maneira natural, o indivíduo não consegue manter um peso mínimo e nem perder peso, caminhando para o ciclo que o levará à obesidade (ROMERO; ZANESCO; 2006).

Para explicar a adipogênese, é preciso entender que existem dois tipos de tecidos adiposos, o marrom (TAM) e o branco (TAB) que estão associados respectivamente com dissipação de energia em forma de calor induzido pela termogênese e o outro pelo armazenamento de triacilglicerol (QUEIROZ, *et.al.*, 2009).

O TAB é o principal reservatório energético, onde estão localizados os adipócitos, pré-adipócitos (células precursoras de adipócitos) e entre outras células. Quando ocorre o aumento da massa adiposa, é através de dois caminhos, hipertrofia que são modificações de diâmetro e depende da resposta à ativação do balanço entre lipogênese e lipólise, que são influenciados por uma série de fatores como estado nutricional, gasto energético, estado hormonal e outros processos. Por outro lado, ocorre também a hiperplasia, que é um aumento da quantidade de adipócitos e que dependem da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, processo denominado adipogênese (QUEIROZ, *et al.*, 2009).

Nos últimos anos foi descoberto a importância do papel do TA como órgão secretor, ao ver sua função dinâmica envolvida em processos metabólicos e fisiológicos. Ele possui diversos pontos anatômicos de deposição, sendo os dois compartimentos principais, o subcutâneo (anterior e posterior) e visceral, este localizado na região abdominal e entre vísceras, como coração, fígado e músculo (PRADO, *et al.*; 2009; HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2018).

O maior acúmulo de TA se relaciona com o desenvolvimento das comorbidades da obesidade, já que os adipócitos sintetizam diversas substâncias essenciais para regulação do metabolismo, como adiponectina, resistina, glicocorticoides, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e leptina. Conforme a quantidade de TA presente no organismo, pode haver alteração nas concentrações destas substâncias circulantes. Em situações de obesidade é possível encontrar macrófagos e outras células componentes do sistema imunológico em maiores concentrações neste tecido, bem como elevação na secreção destas citocinas, que levam ao quadro inflamatório da obesidade (ROMERO; ZANESCO; 2006; PRADO *et al.*, 2009; MUSSO; GAMBINO; CASSADER, 2011; OROURKE; LUMENG, 2013).

As citocinas ou adipocinas são proteínas que exercem importantes funções, como a regulação do metabolismo, sensibilidade à ação da insulina, regulação do balanço energético e deposição de gordura (SÁINZ *et al.*, 2015; NAVES, 2016; WU *et al.*, 2016; STOLARCZYK, 2017).

A leptina é uma adipocina que se apresenta em elevada concentração em indivíduos que apresentam obesidade. É responsável pelo controle da ingestão

alimentar, atravessa a barreira hematoencefálica, acessa o SNC diretamente em células neuronais do hipotálamo e outras regiões, participando da regulação do balanço energético, promovendo a diminuição do apetite e levando à redução da ingestão alimentar. Entretanto, na obesidade ocorre resistência a ação da leptina, justificada pelo processo inflamatório associado à obesidade (MUSSO; GAMBINO; CASSADER, 2011; SÁINZ *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2016; STOLARCZYK, 2017).

Wu *et al.* (2016) avaliaram a associação entre IMC, gordura corporal, concentração plasmática de leptina e risco cardiovascular em 500 adolescentes. Verificaram que a concentração plasmática de leptina foi positivamente associada com o perfil lipídico em meninos e não teve associação significativa em relação a risco cardiovascular em meninas.

A adiponectina é um hormônio negativamente modulado pela obesidade, estando presente em menor quantidade no indivíduo obeso. As concentrações reduzidas de adiponectina promovem redução na oxidação de lipídeos e resistência à insulina (MUSSO; GAMBINO; CASSADER, 2011; STOLARCZYK, 2017).

Importante pontuar que as partículas de LPS provenientes da microbiota intestinal alterada são consideradas mediadores da inflamação no TA e em células do sistema imunológico. Desta forma, o processo inflamatório colabora para o desenvolvimento de desordens metabólicas crônicas que originam doenças como diabetes mellitus do tipo 2, doenças hepáticas e doenças cardiovasculares (OROURKE; LUMENG, 2013; KAYSER, *et al.*, 2019).

O estresse oxidativo é outro importante fator envolvido no desenvolvimento das comorbidades associadas à obesidade. Entre os fatores que contribuem para o estado de estresse oxidativo presente na obesidade são: hiperglicemia, elevada quantidade de lipídeos nos tecidos (lipotoxicidade), deficiência de micronutrientes, inflamação crônica e dieta inadequada (MANNA; JAIN, 2015).

4.4.3 Consequências da Obesidade

A obesidade central favorece o desenvolvimento da síndrome metabólica, a qual é definida como um conjunto de traços metabólicos inter-relacionados entre si e com o desenvolvimento de diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Compõem a síndrome metabólica, dislipidemia, hiperglicemia, obesidade e pressão arterial

elevada. Assim, com o aumento da obesidade na população, aumentou-se também a prevalência da síndrome metabólica (MARTIN, *et al*; 2015).

Além dessas consequências principais, a obesidade apresenta associação com o desenvolvimento de disfunção renal e hepática, apnéia do sono, infertilidade e alguns tipos de cânceres, levando a desfechos de mortalidade (MANNA; JAIN, 2015; STOLARCZYK, 2017; ABESO, 2019).

Um estudo transversal, realizado em 13 ambulatórios e 5 hospitais de áreas urbanas de 12 cidades brasileiras, avaliou 2.519 pacientes com idade superior a 30 anos que possuíam diabetes mellitus. Os resultados mostraram que mais da metade da amostra estudada tinha excesso de peso ou obesidade, fortalecendo a relação entre as duas comorbidades (GOMES *et al.*, 2006).

Em um estudo transversal em que foram avaliados 1039 adultos, verificou-se que 50,6% apresentaram sobrepeso, 17,8% obesidade, 29,5% referiram hipertensão arterial, 8,0% referiram diabetes mellitus e 10,8% referiram dislipidemia. Houve maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemias nos indivíduos obesos do que em não-obesos. Observou-se aumento do peso e obesidade com o decorrer da idade, sendo mais prevalente a partir dos 30 anos. Concomitante à esses resultados, mais de 50% apresentou risco para doenças cardiovasculares, o que mostra a associação entre a obesidade e maior morbimortalidade (SOUZA *et al.*, 2003).

Outro estudo transversal realizado em Goiânia - GO com amostra total de 418 idosos com mais de 60 anos, de ambos os sexos, mostrou uma prevalência de mais de 50% da amostra com obesidade. A presença de hipertensão arterial e doenças respiratórias em homens obesos foram muito significativas e coligadas às doenças cardiovasculares, e em mulheres obesas foi identificado maior prevalência de diabetes mellitus do tipo 2, demonstrando a forte associação da obesidade e estas comorbidades (SILVEIRA, *et al.*,2018).

4.4.4. Etiologia

A causa da obesidade é multifatorial e é determinada por fatores genéticos e ambientais, como alimentação inadequada, sedentarismo e estilo de vida (ABESO, 2019). Fatores genéticos podem contribuir para o desenvolvimento desta doença,

entretanto corresponde apenas à cerca de 10% dos casos, observando-se que outros fatores possuem maior relevância na etiologia da obesidade, como sedentarismo, o padrão alimentar inadequado, estresse, alterações hormonais e mais recentemente, a alteração na microbiota intestinal (MARTIN *et al*, 2015).

O ambiente obesogênico é caracterizado pela associação de todos os aspectos que se relacionam e potencialmente podem contribuir para o balanço energético positivo e consequente desenvolvimento da obesidade. A ocidentalização do estilo de vida, caracterizada pelo maior consumo de gordura saturada, açúcar e alimentos refinados associado ao menor nível de atividade física, compõem os fatores ambientais que influenciam na incidência e prevalência crescente da obesidade (FISBERG *et al.*, 2016; NAVES, 2016).

O maior consumo de alimentos ultraprocessados favorece o maior consumo de calorias, o que contribui para o ganho de peso. Estudo de Hall *et al.* (2019) avaliou em 20 participantes adultos e com sobrepeso (10 homens e 10 mulheres) o efeito da dieta ultraprocessada *versus* dieta não processada, em relação ao consumo de calorias. A composição das dietas, alimentos e bebidas, foram equivalentes em calorias, açúcar, gordura, fibra e macronutrientes. A realização de cada tipo de dieta ocorreu no período de duas semanas (14 dias), de forma que o período de intervenção totalizou 28 dias. Constatou-se que durante o período de consumo da dieta ultraprocessada, os participantes ingeriram aproximadamente 500 kcal a mais, quando comparado com a dieta não processada. Na opção de dieta ultraprocessada, se sentiam saciados tardiamente, levando ao maior consumo dos alimentos. A concentração sérica de grelina (hormônio da fome) apresentou valores menores em dietas ricas em alimentos não processados e maiores quando realizada a dieta rica em ultraprocessados. A dosagem do hormônio PYY (relacionado a diminuição do apetite) se apresentou maior na dieta rica em não processados, e menor na dieta rica em ultraprocessados. Houve ganho de peso após o período de consumo da dieta ultraprocessada e perda durante a não processada.

Esse achado está de acordo com a recomendação do Guia Alimentar para a População Brasileira (2014), que preconiza evitar os alimentos ultraprocessados e fazer dos alimentos in natura e minimamente processados a base da alimentação,

sendo estas estratégias reconhecidas como primordiais para a saúde e qualidade de vida (BRASIL, 2014).

Entretanto, também é importante considerar a influência do *imprinting* metabólico no desenvolvimento da obesidade, que é definido como um processo que predispõe o indivíduo às possíveis comorbidades devido à influência nutricional em época importante do desenvolvimento, como na fase pré-natal e nos dois primeiros anos de vida (DUNLOP *et al.*, 2015; MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016).

A associação exata entre obesidade e desarranjos metabólicos no pré-natal ainda não é certa na literatura, mas é possível que alterações nas condições intrauterinas podem programar para que o feto seja mais susceptível à obesidade, através do aumento da exposição aos nutrientes que podem ser transferidos através da placenta, bem como pela formação da microbiota intestinal (DUNLOP *et al.*, 2015; MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016).

No período pré-natal existem fatores de risco importantes relacionados com a obesidade. Evidências indicam associação entre sobrepeso infantil com comorbidades maternas, como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ou gestacional (DMG), elevado IMC pré gestacional e ganho excessivo de peso durante a gestação, sendo os dois últimos os mais importantes fatores de risco transmissíveis para o desenvolvimento da obesidade na infância (HEIJTZ, 2016; MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016).

A explicação amplamente aceita para os efeitos protetores do aleitamento materno (AM) sobre a obesidade é a diferença das taxas de crescimento infantil entre AM e o aleitamento através de fórmula infantil. Bebês amamentados através do leite materno são conhecidos por apresentar uma curva de crescimento lenta, quando comparado com aqueles alimentados através de fórmula infantil. A hipótese provável para esta relação baseia-se na aceleração do crescimento, mediada pela maior concentração plasmática de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que pode ser estimulado pelo consumo de leite de vaca e fórmulas infantis. Isso pode ser uma consequência potencial da modulação endócrina, induzida por diferenças na composição nutricional dos alimentos ofertados no início da vida (MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016).

Também ocorre maior consumo de calorias através da fórmula, pois bebês em aleitamento materno exclusivo (AME) demonstram uma melhor adequação e consumo energético. O consumo de leite materno diminui com a adição da alimentação complementar, o que não ocorre com bebês alimentados através de fórmulas infantis. Essa diferença de consumo calórico pode ser um dos fatores responsáveis por exercer o efeito obesogênico das fórmulas (MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016).

O balanço energético positivo e o maior consumo de proteínas provenientes do aleitamento através da fórmula infantil, durante os primeiros 6 meses de vida, aumenta o risco de desenvolvimento da obesidade ao longo da vida. Além disso, a amamentação com leite materno quando comparada às fórmulas infantis tem sido considerada vantajosa, por entre outros motivos, promover colonização da microbiota intestinal com maior variedade de microrganismos (SATOKARI, 2009; MAMELI; MAZZANTINI; ZUCCOTTI, 2016).

Um estudo transversal, realizado com uma coorte de crianças acompanhadas durante os 6 primeiros meses de vida e posteriormente reavaliadas com idades entre 4 e 7 anos, encontrou associação inversa entre a duração do AME e o consumo de alimentos ultraprocessados. Cada mês de AME diminuiu em 1% no consumo de alimentos ultraprocessados na alimentação, e crianças amamentadas por menos de 4 meses consumiram menos frutas e vegetais e mais alimentos ultraprocessados na idade pré-escolar e escolar do que aquelas que foram amamentadas por mais tempo (FONSECA, *et al.*, 2018).

4.5. Microbiota intestinal e desenvolvimento da obesidade

Os mecanismos que relacionam a microbiota intestinal com a obesidade justificam-se pela influência das bactérias intestinais no metabolismo e homeostase energética, através da sua contribuição na extração, estoque e gasto de energia proveniente dos nutrientes consumidos pela dieta (KRAJMALNIK-BROWN *et al.*, 2012; KAYSER, *et al.*, 2019).

O intestino de pessoas com obesidade possui uma composição diferente da microbiota de pessoas eutróficas, influenciando de maneira negativa a maior predisposição do indivíduo a obesidade. Propõe-se que as bactérias intestinais mais prevalentes em obesos levam a maior absorção de calorias provenientes dos alimentos e estas acabam sendo depositadas no organismo como gordura, levando em consideração o balanço energético positivo (PEARSON, 2006).

Os dois filos de bactérias presentes em maior quantidade, e também mais estudados quando se trata da obesidade, é a proporção entre Bacteroidetes e Firmicutes. Pessoas magras e eutróficas apresentam maiores proporções de Bacteroidetes em relação aos Firmicutes, enquanto obesos apresentam relação inversa. Essa característica da microbiota intestinal também pode contribuir para o aumento da adiposidade em pessoas que apresentem sobrepeso ou obesidade (LEY, *et al.*, 2006; WAITZBERG; ASSAL; ALMEIDA, 2013).

Um estudo realizado durante 1 ano com amostra de fezes de 12 voluntários obesos mostrou 20% a mais de presença de Firmicutes e 90% a menos de Bacteroidetes, comparado a amostra de fezes de 5 voluntárias eutróficas, mostrando uma grande diferença entre o padrão da microbiota dos dois tipos de amostras (LEY, *et al.*; 2006).

Resultados semelhantes são verificados no público infantil. Em estudo prospectivo transversal, crianças e adolescentes entre 6 e 16 anos foram divididos em dois grupos: 26 obesos e 27 eutróficas. Os resultados revelaram que em relação à composição microbiana intestinal, o grupo obeso apresentou maior taxa de Firmicutes em comparação ao grupo eutrófico (BERVOETS, *et al.*, 2013).

Estudo de intervenção conduzido com 112 adultos, sendo 49 pessoas com obesidade moderada e 63 com obesidade severa, durante 6 meses, estimulou a realização de uma dieta de baixa caloria, enriquecida com fibras solúveis, alta ingestão proteica, e carboidratos de baixo índice glicêmico. Concluiu-se que os indivíduos que não seguiram a dieta apresentaram menor variedade bacteriana na microbiota associada à disbiose intestinal, e mostrou possuir uma forte relação com alteração lipídica e aumento no perfil inflamatório. Já os indivíduos que seguiram a dieta apresentaram maior variedade bacteriana na microbiota, e melhor perfil lipídico, além de efeitos positivos no controle do perfil inflamatório (KAYSER, *et al.*, 2019).

Outro estudo mostrou a diferença da abundância de Bacteroidetes e Firmicutes em 2 grupos de obesos submetidos a diferentes tipos de dietas, sendo uma com restrição de gordura e outra com restrição de carboidratos. O resultado deste estudo revelou que, independente do padrão da dieta, a perda de peso ocasionou melhora do padrão microbiano, levando ao aumento de Bacteroidetes e diminuição de Firmicutes (LEY, *et al.*; 2006).

Um estudo em coorte realizado com 40 crianças entre 4 e 5 anos de idade, divididas em 2 grupos, sendo um grupo com IMC na faixa de sobrepeso e outro com IMC na faixa da normalidade, mostrou maior presença de Enterobactérias nos grupos de IMC acima da normalidade. Já em relação à Lactobacilos e Bifidobactérias, não foram encontradas diferenças entre os grupos. A diversidade microbiana no grupo com sobrepeso foi significativamente menor (KARLSSON *et al.*, 2012).

A composição da microbiota intestinal prejudicada pelo aumento de bactérias patogênicas pode levar à absorção de compostos indesejáveis e toxinas que levam à ao processo inflamatório de baixo grau. Nesta situação, há estímulo para a expressão de citocinas inflamatórias induzidas pelo LPS bacteriano que adentra a corrente sanguínea e ativam os receptores TLR-4 e células T, que por sua vez colaboram com alterações metabólicas que contribuem para o aumento e armazenamento do tecido adiposo, proliferação de pré-adipócitos, adiposidade e então para o aumento de peso e obesidade (BACKHED, *et al.* 2004; ANDRADE, *et al.*, 2015).

Na adipogênese, existem dois processos a serem considerados: a hipertrofia adipocitária, que depende da relação entre lipólise e lipogênese, e a hiperplasia que se refere à diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Ainda neste contexto, os pré-adipócitos expressam alguns marcadores de diferenciação como a enzima lipase lipoproteica (LPL), induzido pelo contato de célula à célula, estimulando à diferenciação destas células para adipócitos maduros e este vira um processo de retroalimentação de sua própria expressão, sendo esta via definida como adipogênese (QUEIROZ, *et al.*, 2009).

A adipogênese, de modo silencioso, interfere no processo de transporte da glicose, secreção de insulina, lipogênese, lipólise, síntese e secreção de adipocinas e citocinas e funcionamento de enzimas, promovendo uma inflamação de baixo grau, silenciosa e que cronicamente pode levar à um desequilíbrio fisiológico e cíclico, com prognóstico prejudicial à longo prazo (QUEIROZ, *et al.*, 2009).

Há também uma relação sugerida entre a microbiota intestinal e a regulação do mediador de energia no fígado e músculo à partir da fosforilação da proteína quinase ativada (AMPK) e da regulação hormonal iniciada no intestino que influencia no controle da saciedade, sensação de fome e sensibilidade à insulina. Assim há uma hipótese de que a microbiota intestinal possa estar envolvida no processo do controle da ingestão alimentar, levando à obesidade e desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis (ANDRADE, *et al.*, 2015).

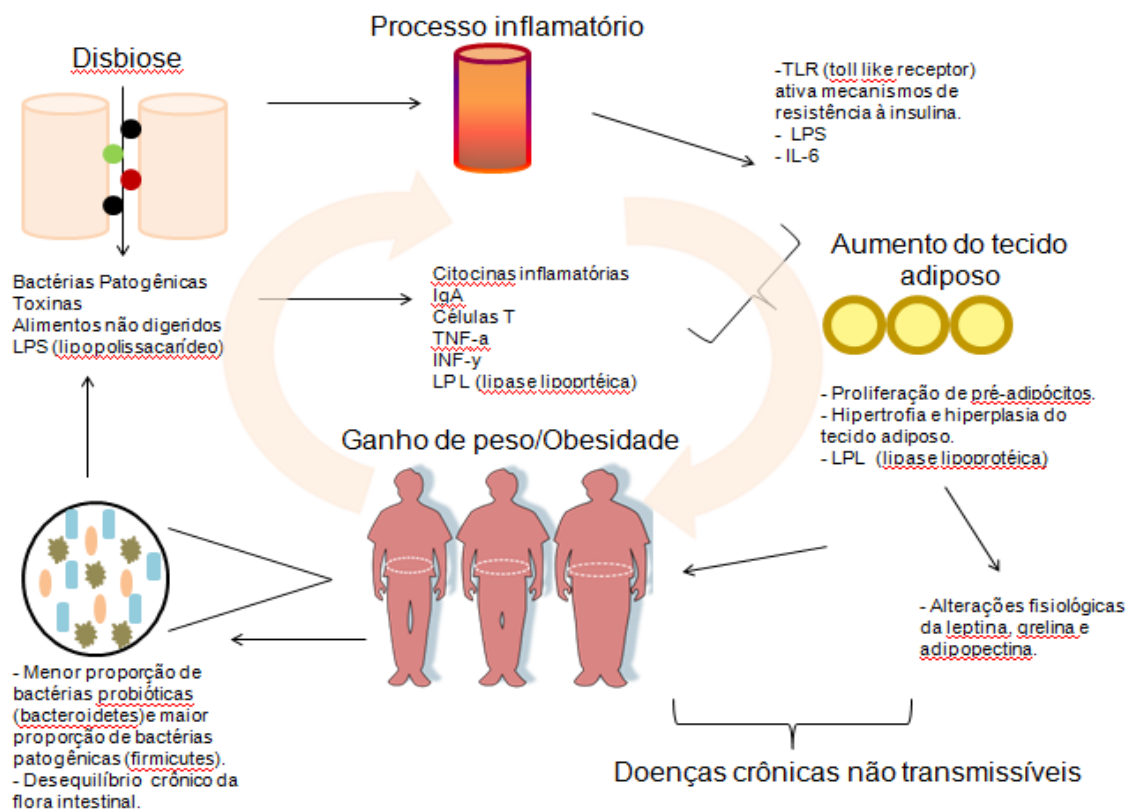
A maior concentração de ácido graxos livres na circulação sanguínea suprime a ação do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF). Níveis elevados de FIAF estimulam o aumento da expressão gênica de reguladores da oxidação mitocondrial de ácidos graxos e promovem o aumento da adenosina proteína quinase ativada (AMPK), que monitora o status de energia celular. Sugere-se que a microbiota intestinal possa influenciar o balanço energético por meio desta via, tanto pelo aproveitamento de energia a partir de substâncias alimentares e na regulação do modo como a energia é gasta ou armazenada (TSUKUMO, *et al.*, 2009).

Ainda há divergência nos estudos em se estabelecer a relação causa e consequência entre obesidade e alteração da microbiota intestinal, sendo que alguns estudos sugerem que a composição da microbiota intestinal é que pode levar à obesidade, porém outros estudos sugerem que a alteração da microbiota intestinal

seria uma consequência, acabando fechando um ciclo porém sem saber de forma exata e consentida a origem fisiopatológica (ANDRADE, *et al.*, 2015).

A figura 5 ilustra as principais hipóteses restabelecidas entre microbiota intestinal e obesidade.

Figura 5. Relação entre a microbiota intestinal e obesidade



4.6. Probioticoterapia no tratamento da obesidade

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que promovem o equilíbrio da microbiota intestinal e saúde do hospedeiro quando consumidos em quantidades adequadas. Estão presentes naturalmente em alimentos fermentados como iogurte, chucrute, missô, kimchee (alimento fermentado à base de vegetais) ou podem ser consumidos em forma de suplemento, sendo que as cepas mais utilizadas neste caso são os Lactobacilos e as Bifidobactérias (VITALE, 2019).

A disbiose vem sendo fortemente associada a um fator importante no desenvolvimento da obesidade, o que significa que a alteração da composição da microbiota intestinal, ou seja, o desequilíbrio desta pode promover distúrbios metabólicos e obesidade. Sendo assim, a administração de probióticos tende a promover mudança no perfil de colonização microbiana do intestino, podendo ser interessante seu uso terapêutico, como coadjuvante à dieta e ao exercício físico (LEE *et al.*, 2014).

Um estudo randomizado, duplo-cego, recrutou 43 mulheres com excesso de peso e obesidade, dividindo-as em dois grupos, sendo que o grupo de intervenção de 21 participantes recebeu uma mistura probiótica (Lactobacilos acidophilus e casei; Lactococcus lactis; Bifidobactérias bifidum e lactis), com cerca de 1 bilhão UFC. Enquanto o grupo placebo com 22 participantes não recebeu probiótico, entretanto os dois grupos receberam orientações dietéticas durante 8 semanas. Comparando os dois grupos, observou-se que houve redução do peso nos dois grupos, entretanto no grupo de intervenção houve maior perda de gordura abdominal, melhora do perfil lipídico e ainda o aumento da atividade de enzimas antioxidantes, podendo-se concluir que o uso da mistura probiótica juntamente com a dieta é ainda mais eficaz do que a dieta isolada no tratamento da obesidade (GOMES *et al.*, 2017).

Outro estudo realizado com 64 mulheres obesas divididas em 2 grupos, controle e placebo, promoveu a suplementação de fitoterápico combinado com uma fórmula probiótica DUOLAC®, composta por 5 bilhões de UFC, contendo Streptococos thermophiles, Lactobacilos, Lactobacilos rhamnosus, Bifidobactéria lactis, Bifidobactéria longum, e Bifidobactérias breve, durante 8 semanas e 2 vezes ao dia, no grupo intervenção. Todos os participantes mantiveram o padrão de dieta e

de exercício físico habitual. Ao comparar os grupos, percebeu-se que houve redução de peso nos dois grupos e nenhuma alteração significativa da composição corporal. Já a concentração de HDL apresentou diferença significativa no final do estudo, sendo que o grupo controle apresentou maior concentração de HDL e o grupo placebo HDL muito mais baixo. A composição microbiana do intestino também se mostrou benéfica, sendo significativamente positiva para o grupo controle (LEE *et al.*, 2014).

Um estudo controlado por placebo foi realizado em adultos com sobrepeso e obesidade sem comorbidades associadas. Os indivíduos foram randomizados em 4 grupos: suplementados com 12g/dia de placebo (celulose) ou prebióticos ou probióticos ou simbióticos, oferecidos em sachês para serem adicionados a um *smoothie* de frutas que continha 130 kcal. A composição da microbiota obtida através de análise das fezes revelou que a administração tanto de probióticos quanto de simbióticos alterou a microbiota intestinal e seu metabolismo, podendo se relacionar com melhora da barreira intestinal e marcadores relacionados à obesidade (HIBBERD *et al.*, 2019).

Dentre os efeitos benéficos dos probióticos, estão a normalização da microbiota, diminuição da permeabilidade intestinal, proteção contra invasores patogênicos, recuperação da microbiota intestinal após uso de antibióticos e fortalecimento do sistema imunológico (CASTRO; PAIXÃO, 2016).

A ação dos probióticos se dá através de várias formas, entre os principais mecanismos está a competição por sítios de ligação ou exclusão competitiva, ou seja, sua capacidade de adesão ao epitélio intestinal impedindo a adesão de bactérias patogênicas, bem como maior capacidade de captura e metabolização de nutrientes presentes no lúmen do que os patógenos. Outro mecanismo se dá pelo estímulo ao sistema imunológico associado à mucosa intestinal, modulando a atividade de macrófagos e estimulando a produção de anticorpos. Há o efeito nutricional por desencadear o melhor aproveitamento de nutrientes, e produção de substâncias antibacterianas e enzimas que favorecem ainda mais a proliferação de bactérias benéficas (BUSANELLO *et al.*;2012).

Atualmente, há evidências de que células de bactérias inativas podem também favorecer a saúde humana, são essas definidas como paraprobiótico, ou

seja, células microbianas, íntegras ou lisadas, e extratos celulares que quando suplementados em quantidades adequadas conferem benefício ao organismo humano (TAVERNITI; GUGLIELMETTI, 2011; LERAYER; ANTUNES; OLIVEIRA, 2013).

Sabendo-se que apesar da obesidade ser uma doença multifatorial, o perfil da microbiota intestinal pode ter relação com a condição inflamatória causada por esta complicação, pode contribuir tanto para o aumento quanto para a diminuição dessa inflamação, portanto uma intervenção com uma visão global que inclua modulação de microbiota intestinal através da suplementação de probióticos e prebióticos pode ser vantajoso, servindo como complementar a prescrição dietética, prática do exercício físico e o tratamento farmacológico (KAYSER, *et al.*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é considerada uma epidemia mundial, sendo fator determinante para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, a exemplo de diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, ligado a casos de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Evidências atuais indicam que a microbiota intestinal é um fator que está relacionado com a obesidade, demonstrando que a relação existente entre microrganismos e hospedeiro possui potencial para influenciar na fisiologia do indivíduo ao longo da vida. Vários fatores influenciam na formação da microbiota intestinal, sendo o período gestacional, o tipo de aleitamento materno e a introdução alimentar os principais. Ademais, ao longo da vida, outros determinantes são igualmente importantes, como o estilo de vida, que engloba a utilização de antibióticos, probióticos, prebióticos, dieta e entre outros.

Os estudos mostram que a relação microbiota e obesidade é bem evidente, visto às diferenças significativas da composição microbiana entre indivíduos com obesidade e eutróficos. Estas alterações podem estar envolvidas na regulação hormonal e na inflamação, levando ao maior acúmulo de tecido adiposo e estímulo ao desenvolvimento de comorbidades.

Ainda não há um consenso se a alteração da microbiota é a causa ou consequência da obesidade, entretanto estudos sobre microbiota vem se expandindo, e sua relação com mecanismos fisiopatológicos da obesidade ainda precisam ser melhor elucidados para que se compreenda de fato o seu papel no desenvolvimento desta doença.

A probioticoterapia é uma alternativa complementar ao tratamento interdisciplinar que deve ser oferecido para o indivíduo com obesidade, por favorecer vantagens à saúde global do indivíduo e atenuar inflamações. Entretanto não demonstrou efeitos significativos se utilizado como tratamento principal.

REFERÊNCIAS

AGANS, Richard et al. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. **Fems Microbiology Ecology**, [s.l.], v. 77, n. 2, p.404-412, 1 jun. 2011.

ANDRADE, Vera Lucia Angelo; REGAZZONI, Liubiana Arantes de Araújo; MOURA, Marco T R Moreira; ANJOS, Edriana Moreira Silva dos; OLIVEIRA, Karine Aparecida de; PEREIRA, Marcus Vinicius Reis; PEREIRA, Mayara Romes Andrade; AMORIM, Nathalia Ribeiro de; ISKANDAR, Stephanie Maroun. **Obesidade e microbiota intestinal**. Revista de Medicina de Minas Gerais. v.25. n.4. p.583-589. 2015.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Rdc nº 2, de 07 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde. **Resolução RDC Nº 2, de 07 de Janeiro de 2002**: D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 09 de janeiro de 2002.

ARUMUGAM, Manimozhiyan et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, [s.l.], v. 473, n. 7346, p.174-180, 20 abr. 2011.

ASWINBURN, Boyd et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. **The Lancet**, [s.l.], p.1-56, jan. 2019.

BACKHED, Fredrik; DING, Hao; WANG, Ting; HOOPER, Lora V; KOH, Gou Young; NAGY, Andras; SEMENKOVICH, Clay F; GORDON, Jeffrey I. **The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage**. PNAS. v.101. n.44. p.15718-15723. 2004.

BERVOETS, Liene; HOORENBEECK, Kim Van; KORTLEVEN, Ineke; NOTEN, Caroline Van; HENS, Niels; VAEL, Carl; GOOSSENS, Hermen; DESAGER, Kristine N; VANKERCKHOVEN, Vanessa. **Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study**. Gut Pathogens. v. 5. n. 10. p. 1-10, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p.

BUSANELLO, Marli; POZZA, Magau Soares dos Santos; BARROS, Pryscilla Cenci da; CHAMBO, Ana Paula Sartorio; ECKSTEINS, Ilton Isandro. **Probióticos, seus modos de ação e a produção animal**. Scientia Agraria Paranaensis. v. 11, n. 4, p.14-24, 2012.

CLAESSON, M. J. *et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 108, n. 1, p.4586-4591, 22 jun. 2010.

CLAESSON, Marcus J. *et al.* **Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.** *Nature*, [s.l.], v. 488, n. 7410, p.178-184, ago. 2012.

CLEMENTE, Jose c. *et al.* **The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View.** *Cell*, [s.l.], v. 148, n. 6, p.1258-1270, mar. 2012.

CRESCI, Gail A.; BAWDEN, Emmy. The Gut Microbiome: What we do and don't know. **Nutrition In Clinical Practice**, [s.l.], v. 30, n. 6, p.734-746, 8 out. 2015.

CHAMBERS, Edward S *et al.* **Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial.** *Gut*, [s.l.], v. 68, n. 8, p.1430-1438, 10 abr. 2019.

DERAM, Sophie; COMINETTI, Cristiane; HORST, Maria A. Obesidade. In: COMINETTI, Cristiane; ROGERO, Marcelo M; HORST, Maria A. **Genômica nutricional dos fundamentos à nutrição molecular.** 1ª edição. Barueri, SP: Manole, 2017. Cap. 20, p. 264- 279.

DIGIULIO, Daniel B. *et al.* **Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation.** *Plos One*, [s.l.], v. 3, n. 8, p.1-10, 26 ago. 2008.

DOMINGUEZ-BELLO, Maria G.; COSTELLO, Elizabeth K.; CONTRERAS, Monica; MAGRIS, Magda; HIDALGO, Glida. **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.** *Proc Natl Acad Sci USA*, [s.l.], v. 107, n. 26 , p. 11971- 11975, 29 jun. 2010.

DUNLOP, Anne L. *et al.* **Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health.** *Advances In Neonatal Care*, [s.l.], v. 15, n. 6, p.377-385, dez. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

FABBIANO, Salvatore *et al.* **Functional Gut Microbiota Remodeling Contributes to the Caloric Restriction-Induced Metabolic Improvements.** *Cell Metabolism*, [s.l.], v. 28, n. 6, p.907-921, dez. 2018.

FAO/WHO **Working Group Reporto n Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.** London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Disponível

em: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
Acesso em: 12 abr. 2019.

FAYFMAN, Maya; FLINT, Kristen; SRINIVASAN, Shanthi. **Obesity, Motility, Diet, and Intestinal Microbiota—Connecting the Dots**. *Current Gastroenterology Reports*, [s.l.], v. 21, n. 4, p.1-11, 18 mar. 2019.

FERNANDES, Tadeu Fernandes. **Impactos da microbiota intestinal na saúde do lactente e da criança em curto e longo prazo**. *International Journal of Nutrology*, [s.l.], v.10 , n. 1, p. 335S-342S , mar. 2017.

FILIPPO, Carlotta de; CAVALIERIA, Duccio; PAOLA, Monica Di; ROMAZZOTTIC. Matteo; POULLETD, Jean Baptiste; MASSARD, Sebastien; COLLINIB, Silvia; PIERACCINIE, Giuseppe; LIONETTIB, Paolo. **Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa**. *PNAS*, [s.l.], v.107, n.33, p.14691-14696, 2010.

FISBERG, Mauro *et al.*, **Obesogenic environment --- intervention opportunities**. *J. Pediatr. (Rio J.)*,[s.l.], Porto Alegre , v. 92, n. 3, supl. 1, p. 30-39, Jun 2016 .

FONSECA, Poliana Cristina de Almeida et al. **Association of exclusive breastfeeding duration with consumption of ultra-processed foods, fruit and vegetables in Brazilian children**. *European Journal Of Nutrition*, [s.l.], v. 58, n. 7, p.2887-2894, 6 out. 2018.

GOLDIN, B. R.; GORBACH, S. I. **Clinical Indications for Probiotics: An Overview**. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 46, n. 2, p.96-100, fev. 2008.

GOMES, Aline Corado; SOUSA, Ravela Graziany Machado de; BOTELHO, Patricia Borges; GOMES, Tatyane Leticia Nogueira; PRADA Patricia Oliveira; MOTA, João Felipe. **The Additional Effects of a Probiotic Mix on Abdominal Adiposity and Antioxidant Status: A Double-Blind, Randomized Trial**. *Obesity*. [s.l.], v.25, n.1, p.30-38, jan,2017.

GROMPONE, Gianfranco. **Microbiota intestinal**. In: *In gut we trust*. 1ed. São Paulo: Sarvier, 2013. cap.2, p. 43-54.

HALL, Kevin D. et al. **Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake**. *Cell Metabolism*, [s.l.], p.1-10, maio 2019.

HEIJTZ, Rochellys Diaz. **Fetal, neonatal, and infant microbiome:: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior**. Elsevier: Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. Suécia, p. 410-417. dez. 2016. Disponível em: <[https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(16\)30012-9/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(16)30012-9/fulltext)>. Acesso em: 2 jul. 2018.

HIBBERD, A.A; YDE, C.C; ZIEGLER, M. L.; HONORÉ, A.H.;SAARINEN, M.T.;LAHTINEN, S; STAHL, B.; JENSEN, H.M.; STENMAN, L.K., **Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults**. Beneficial Microbes, [s.l.], v. 10, n. 2, p.121-135, 13 mar. 2019.

HOLLISTER, Emily B. et al. **Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome**. Microbiome, [s.l.], v. 3, n. 1, p.1-13, 26 ago. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: despesas, rendimento e condições de vida**. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. 130 p.

JIMENEZ, Esther; FERNANDES, Leonides; MARÍN, M.L.; MARTÍN, Rocío; ODRIOZOLA, J.M.; Nueno-Palop, Carmen; NARBAD, Arjan; OLIVARES, Monica; XAUS, Jordi; RODRIGUEZ, Juan M. **Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section**. Curr Microbiol, [s.l.], v. 51, n. 4 , p. 270-274, 17 mai. 2005.

KARLSSON, Caroline L.J.; ONNERFALT Jenny;XU, Jie; MOLIN Goran; AHRNE Siv, THORNGREN-JERNECK Kristina. **The Microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight**. Pediatric Obesity. 2012; v.20 n.11, pag.2257-2261, 2012.

KATARIA, Jasmeet et al. **Probiotic microbes: do they need to be alive to be beneficial?**. Nutrition Reviews, [s.l.], v. 67, n. 9, p.546-550, set. 2009. Oxford University Press (OUP).

KLEINERT, Sabine; HORTON, Richard. **Obesity needs to be put into a much wider context**. The Lancet, [s.l.], p.1-2, jan. 2019. Elsevier BV.

KOREM, Tal et al. **Bread Affects Clinical Parameters and Induces Gut Microbiome-Associated Personal Glycemic Responses**. Cell Metabolism, [s.l.], v. 25, n. 6, p.1243-1253, jun. 2017.

KRAJMALNIK-BROWN, Rosa et al. **Effects of Gut Microbes on Nutrient Absorption and Energy Regulation**. Nutrition In Clinical Practice, [s.l.], v. 27, n. 2, p.201-214, 24 fev. 2012. Wiley.

KUNDU, Parag et al. **Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self**. Cell, [s.l.], v. 171, n. 7, p.1481-1493, dez. 2017. Elsevier BV.

LEE, Sin Ji; BOSE, Shambhunath; SEO, Jae-Gu; CHUNG, Won-Seok; LIM, Chi-Yeon; KIM, Hojun. **The effects of coadministration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized doubleblind controlled clinical trial**, [s.l.], Clin Nutr, v.33, n.6, p. 973 – 981, 2014.

LEBEER, Sarah; VANDERLEYDEN, Jos; KEERSMAECKER, Sigrid C. J. de. **Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens**. Nature Reviews Microbiology, [s.l.], v. 8, n. 3, p.171-184, mar. 2010.

LERAYER, Alda; ANTUNES, Adriane E. C.; OLIVEIRA, Maricê N. **Microrganismos Probióticos Definição, Seleção e Caracterização de Culturas**. LERAYER et al. In: In gut we trust. 1ed. São Paulo: Sarvier, 2013. cap.1, p. 1-42

LEY, Ruth E. et al. **Human gut microbes associated with obesity**. Nature, [s.l.], v. 444, n. 7122, p.1022-1023, dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC

LYNCH, Susan V.; PEDERSEN, Oluf. **The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease**. The New England Journal Of Medicine, [s.l.], New England, p. 2369-2379. 15 dez. 2016.

MACHADO, Luisa; RODRIGUES, Mello; NASCIMENTO, Bagolin do. **Nutritional Composition of Brazilian Food Products Marketed to Children**. Nutrients, [s.l.], v. 11, n. 6, p.1-11, 28 maio 2019.

MAESSEN, Sarah e et al. **Perspective: Human Milk Oligosaccharides**. Advances In Nutrition, [s.l.], p.1-6, 5 set. 2019.

MAMELI, Chiara; MAZZANTINI, Sara; ZUCCOTTI, Gian. **Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity**. International Journal Of Environmental Research And Public Health, [s.l.], v. 13, n. 9, p.838-847, 23 ago. 2016.

MORAES, Ana Carolina Franco de et al . **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética**. Arq Bras Endocrinol Metab, [s.l.], São Paulo , v. 58, n. 4, p. 317-327, June 2014

RAJILIĆ-STOJANOVIĆ, Mirjana; SMIDT, Hauke; VOS, Willem M. de. **Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited**. Environmental Microbiology, [s.l.], v. 9, n. 9, p.2125-2136, set. 2007.

MANNA, Prasenjit; JAIN, Sushil K. **Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies.** *Metabolic Syndrome And Related Disorders*, [s.l.], v. 13, n. 10, p.423-444, dez. 2015.

MUSSO, Giovanni; GAMBINO, Roberto; CASSADER, Maurizio. Interactions Between Gut Microbiota and Host Metabolism Predisposing to Obesity and Diabetes. **Annual Review Of Medicine**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.361-380, 18 fev. 2011. Annual Reviews.

NAVES, Andréia. Fisiopatologia e regulação funcional da obesidade. In: SILVA, Sandra MCS; MURA, Joana D P. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia.** 3ª ed. São Paulo: Editora Payá, 2016. cap. 38, p. 698-721.

PETERSON, C. T. et al. **Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota.** *Clinical & Experimental Immunology*, [s.l.], v. 179, n. 3, p.363-377, 16 fev. 2015.

PHIMISTER, Elizabeth G. **The human intestinal microbiome in health and disease.** *The new England journal of medicine*. v.375, n.24, p. 2369-2379, 2016.

RANGAN, Kavita J.; HANG, Howard C.. Biochemical Mechanisms of Pathogen Restriction by Intestinal Bacteria. **Trends In Biochemical Sciences**, [s.l.], v. 42, n. 11, p.887-898, nov. 2017.

QUEIROZ, Jean César Farias de; ALONSO-VALE, Maria Isabel Cardoso; CURI, Rui; LIMA, Fabio Bessa. **Controle da adipogênese por ácidos graxos.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v.53.n.5.2009. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n5/11.pdf>> Acesso em 01 nov. 2019.

RODRIGUES, Francisco Adelvane de Paulo; MEDEIROS, Pedro Henrique Quintela Soares de ; PRATA, Mara de Moura Gondim; LIMA, Aldo Ângelo Moreira; ORIÁ, Reinaldo, B.; BRITO, Gerly A. C. **Fisiologia da Barreira Epitelial Intestinal.** São Paulo: Blucher, 2016. cap.18. p. 441-478.

ROJO, David et al. **Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function.** *Fems: Journals investin in science*. Oxford, p. 453-478. 25 fev. 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/femsre/article/41/4/453/3052758>>. Acesso em: 13 mai. 2018.

ROMERO, Carla Eduarda Machado; ZANESCO, Angelina. **O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade.** *Revista de Nutrição*. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, v. 19, n. 1, p. 85-91, 2006.

RUTTEN, N. B. M. M; RIJKERS, G. T.; MEIJSSSEN, C. B.; CRIJNS, C. E.; OUDSHOORN, J. H.; VAN DER ENT, C. K.; VLIENER, A. M. **Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life: the INCA study**. *Bmc Pediatrics*, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-8, dez. 2015.

SANDERS, Mary Ellen; MARCO, Maria L. **Food Formats for Effective Delivery of Probiotics**. *Annual Review Of Food Science And Technology*, [s.l.], v. 1, n. 1, p.65-85, abr. 2010.

SÁINZ, Neira et al. **Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin**. *Metabolism*, [s.l.], v. 64, n. 1, p.35-46, jan. 2015.

SANTOS, Marize Melo dos. **Effectiveness of an educational intervention to reduce the consumption of high-calorie foods in public school children in Teresina, Piauí (Brazil)**. *Nutrición Hospitalaria*, v. 32, n. 2, p.622-626, 1 ago. 2015.

SANTOS, Taidés Tavares dos; VARAVALLO, Maurílio Antonio. **A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal**. *Revista Científica do Itpac, Tocantins*, v. 4, n. 1, p.40-49, jan. 2011.

SATOKARI, R.; GRONROOS, T.; LAITINEN, K.; SALMINEN, S.; ISOLAURI, E.; **Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta**. *Lett Appl Microbiol*, [s.l.], v. 48, n. 1, p. 8-12, 06 jan. 2009.

SHAH, Nagendra P. **Functional cultures and health benefits**. *International Dairy Journal*, [s.l.], v. 17, n. 11, p.1262-1277, nov. 2007. Elsevier BV.

SILVEIRA, Erika Aparecida; VIEIRA, Liana Lima; SOUZA, Jacqueline Danesio. **Elevada prevalência de obesidade abdominal em idosos e associação com diabetes, hipertensão e doenças respiratórias**. *Ciência e saúde coletiva*. v.23, n.3, p.903-912., 2018.

SOUZA, Luiz J. de; NETO, Carlos Gicovate; CHALITA, Félix E.B; REIS, Aldo F.F.; BASTOS, Diogo A.; FILHO, João T.D. Souto; SOUZA, Thiago F. de; CÔRTEZ, Vítor A. **Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica*. v.47, n.6, p.669-676. Campos, Rio de Janeiro, 2003.

STOLARCZYK, Emilie. **Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?**. *Current Opinion In Pharmacology*, [s.l.], v. 37, p.35-40, dez. 2017.

STOUT, Molly J. et al. **Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations.** American Journal Of Obstetrics And Gynecology, [s.l.], v. 208, n. 3, p.1-14, mar. 2013.

TAVERNITI, Valentina; GUGLIELMETTI, Simone. **The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept).** Genes & Nutrition, [s.l.], v. 6, n. 3, p.261-274, 16 abr. 2011.

TSUKUMO, Daniela M; CARVALHO, Bruno M; CARVALHO-FILHO, Marco A; SAAD, Mário J.A. **Pesquisa translacional em microbiota intestinal: novos horizontes no tratamento da obesidade.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. vol.53. n.2. p.1-9. 2009.

TURNBAUGH, Peter J. et al. **The Human Microbiome Project.** Nature, [s.l.], v. 449, n. 7164, p.804-810, 18 out. 2007.

ZHENG, Jia et al. **The Placental Microbiome Varies in Association with Low Birth Weight in Full-Term Neonates.** Nutrients, [s.l.], v. 7, n. 8, p.6924-6937, 17 ago. 2015.

VINOLO, Marco A R; CURI, Rui. Ácidos graxos de cadeia curta. In: COMINETTI, Cristiane; ROGERO, Marcelo M; HOSRT, Maria A. **Genômica nutricional dos fundamentos à nutrição molecular.** 1ª edição. Barueri, SP: Manole, 2017. Cap. 9, p. 118-127.

VITALE, Kenneth; GETZIN, Andrew. **Nutrition and supplement update for the endurance athlete: review and recommendations.** Nutrients, [s.l.], v. 11, n. 1289, p.1-20, 7 jun. 2019.

WAITZBERG, Dan L; ASSAL, Karina Al; ALMEIDA, Danielle Fontes. **Probióticos Efeito na Saúde e na Doença.** LERAYER et al. In: In gut we trust. 1ed. São Paulo: Sarvier, 2013. cap.5, p. 113-128

WU, Ya-ke et al. **BMI, body fat mass and plasma leptin level in relation to cardiovascular diseases risk factors among adolescents in Taitung.** Obesity Research & Clinical Practice, [s.l.], v. 10, n. 4, p.432-441, jul. 2016.