

OBESIDADE: disbiose associada a doenças metabólicas

OBESITY: dysbiosis associated to metabolic diseases

AMANDA MOTA PACHECO ^a;
CARLA QUINHONES GODOY SOARES ^b

^a Discente Medicina UNIFAGOC

^b Docente Medicina UNIFAGOC



carla.quinhones@gmail.com

RESUMO

Introdução: A disbiose intestinal, condição causada por alterações na microbiota intestinal, tem sido incluída entre os inúmeros fatores propostos como possíveis causadores da obesidade. Diversas evidências apoiam uma relação entre a alteração da composição e concentração de bactérias residentes do trato intestinal e o potencial ganho ponderal de gordura. **Objetivo:** Explorar os vários mecanismos associados à disbiose bacteriana como causador da obesidade. **Métodos:** Estudo qualitativo, em que foi realizada uma revisão de literatura em bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) tendo como descritores: Microbiota gastrointestinal, Microbioma gastrointestinal, Disbiose, Ganho de peso e Obesidade. Os periódicos foram selecionados de acordo com a qualidade e não houve limitação de tempo para a abordagem adequada ao tema de interesse para a produção do texto, sendo incluídos artigos que compreenderam data de publicação entre 2005 e 2020. **Resultados:** Ainda que a composição da microbiota intestinal bacteriana apresente uma pequena variação interindividual em condições saudáveis, esse padrão não é mantido em intestinos de indivíduos obesos, onde se encontra uma grande quantidade de genes microbianos alterados. Há fortes evidências sugerindo que esse processo pode ser desencadeado através das condições de nascimento e desenvolvimento do indivíduo, como tipo de parto, mudanças de caráter nutricional e uso de drogas terapêuticas. **Conclusão:** Nota-se que determinadas cepas de bactérias podem interferir de forma negativa sobre os processos bioquímicos na composição calórica e nutricional do organismo, e a forma como elas alteram o fenótipo do indivíduo é uma alternativa para trazer respostas para o tratamento de várias doenças a fim de evitar processos disbióticos no trato gastrointestinal.

Palavras-chave: Microbiota gastrointestinal. Microbioma gastrointestinal. Disbiose. Ganho de peso. Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Changes in the intestinal microbiota, called intestinal dysbiosis, have been included among the numerous factors proposed as possible causes of obesity. Several preliminary evidences support a relationship between changes in the composition and concentration of resident bacteria resident in the intestinal tract and the potential weight gain of fat. **Objective:** To explore the various mechanisms associated with bacterial dysbiosis as a cause of obesity. **Methods:** Qualitative study, carried out a literature review in electronic databases Scientific Electronic Library Online (Scielo) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) having as descriptors: Gastrointestinal microbiota, Gastrointestinal microbiome, Dysbiosis, Weight gain and Obesity. The journals were selected according to the quality and appropriate approach to the topic of interest for the production of the text, being included only articles that comprised the publication date between 2005 and 2020. **Results:** Although the composition of the bacterial intestinal microbiota presents a small interindividual variation in healthy conditions, this pattern is not maintained in the intestines of obese individuals, where a large number of altered microbial genes is found. There is strong evidence suggesting that this process can be triggered through the individual's birth and development conditions, such as type of delivery, nutritional changes and the use of therapeutic drugs. **Conclusion:** It is noted that certain strains of bacteria can negatively interfere with biochemical processes in the body's caloric and nutritional composition, and the way they alter the individual's phenotype is an alternative to bring answers to the treatment of various diseases in order to avoid dysbiotic processes in the gastrointestinal tract.

Keywords: Gastrointestinal microbiota. Gastrointestinal microbiome. Dysbiosis. Weight gain. Obesity.

INTRODUÇÃO

A microbiota refere-se à colonização de microorganismos intercorrelacionados de forma autóctone ou transitoriamente em determinada região ou parte do corpo do ser humano. Podem participar de ciclos vitais mutualísticos beneficiando a integridade do indivíduo simbioticamente, e ainda atuar de forma comensal independentemente, sem prejudicar o hospedeiro, ou em momentos específicos de forma parasitária como na produção de toxinas, promovendo uma inflamação, eventualmente. No caso da microbiota intestinal, os microorganismos promovem interações modulatórias com o sistema imunológico e realizam inibição competitiva, impedindo que patógenos venham a residir no ambiente luminal ou mucoso do trato gastrointestinal, e até mesmo servindo como uma barreira microbiológica contra possíveis toxinas patogênicas¹.

Nesse contexto, é importante destacar que o efeito nocivo ou mesmo patogênico que alguns microorganismos podem desenvolver, através de metabólitos secundários ou enzimas para uso próprio nutricional, é decorrente de uma alteração da microbiota do indivíduo, conhecida como disbiose. Esta, elucida-se pela alteração da composição ou do funcionamento do ecossistema do qual esses seres estão inseridos, na condição fisiológica do indivíduo temporariamente ou permanente. Para tanto, o desbalanço energético de um organismo decorrente da disbiose pode acarretar doenças metabólicas devido à alteração em etapas de sinalização entre metabólitos produtivos pelos microorganismos com o sistema imune e hormonal, caracterizadas como distúrbios energéticos que envolvem mudanças das reações químicas normais, no processo de absorção de energia e sua modulação por meio de processos enzimáticos deficitários, modificando o funcionamento de todo um organismo¹.

Dentre os variados tipos de doenças metabólicas, encontra-se a obesidade, considerada um distúrbio crônico ocasionada pelo aumento da adiposidade. Alguns fatores que predispõem esse processo já são elucidados na literatura, desde a nutrição materna e perfil endócrino metabólico durante a gestação, os quais são capazes de influenciar o peso corporal da mãe e posteriormente da composição do peso do bebê, ao desenvolvimento até fase finais da vida, como o processo do aleitamento materno, o estilo de vida aliado a fatores genéticos, o comportamento higiênico e o próprio ambiente social, hábitos alimentares, e o uso de antibióticos orais para tratamento de doenças².

A obesidade vem ganhando destaque sobre parâmetros mundiais de saúde pública, ressaltando-se sua prevalência de sobrepeso e obesidade aumentada. Dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico revelam que, somente no ano de 2016, mais da metade da população brasileira encontrava-se acima do peso, sendo o excesso de peso mais prevalente em homens que mulheres. Já a frequência de obesos era semelhante entre os sexos, apesar do crescimento em 60% em 10 anos da população obesa, demonstrando forte relevância no Brasil, dada sua rápida progressividade³.

A obesidade infantil, apesar de caráter histórico familiar no que se refere à

constituição genética, através de relação direta dos genes ou na susceptibilidade aos fatores externos e ambientais, é possível persistir à longo prazo forma grave quando na idade adulta⁴. Ainda, o uso de algumas drogas podem induzir o ganho de peso, incluindo psicoativos, antiepiléticos, anti-hiperglicemiantes e hormônios⁵.

Portanto, em vista desse panorama mundial, várias pesquisas buscam esclarecer a relação do estabelecimento da obesidade associada à modificação da microbiota intestinal, e assim desenvolver novas propostas para reduzir o aumento de casos relacionados à esta desordem metabólica. Em vista disso, o presente artigo busca explorar os vários mecanismos associados à disbiose bacteriana como causador da obesidade.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo qualitativo, sendo realizada uma revisão de literatura em bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), tendo como descriptores: Microbiota gastrointestinal, Microbioma gastrointestinal, Disbiose, Ganho de peso e Obesidade.

Os periódicos foram selecionados de acordo com a qualidade e abordagem adequada ao tema de interesse para a produção do texto, sendo incluídos artigos que compreenderam data de publicação entre 2005 e 2020.

RESULTADOS

Relação entre microbiota intestinal e obesidade

Evidências de que a microbiota intestinal tem uma papel na obesidade (microbiota intestinal normal e anormal)

Nos dias de hoje, com o advento da biologia molecular e de métodos de sequenciamento de DNA, tornou-se possível a análise taxonômica de diferentes espécies e gêneros de microorganismos que podem atuar em nível coletivo nos processos metabólicos de carboidratos, lipídios, aminoácidos e síntese de vitaminas, caracterizando os microbiomas em diversos sítios anatômicos do corpo⁶.

Alguns trabalhos da literatura, mostraram que em intestinos de indivíduos obesos encontra-se uma grande quantidade de genes microbianos alterados, ou seja, com a expressão aumentada ou reduzida, alterando assim o metabolismo nesse sítio anatômico. Entre eles, observou-se uma alta expressão de genes com funções de transporte de membranas em detrimento da síntese de cofatores, vitaminas, nucleotídeos e processos envolvidos na transcrição, que eram frequentemente reduzidos^{7, 8}.

A composição da microbiota intestinal possui uma variação interindividual, porém

a maior parte é composta por filos Firmicutes e, em segundo lugar, por Bacteroides. Por outro lado, as comunidades de Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia encontram-se em menores concentrações em um indivíduo com uma microbiota normal⁹.

Um pré-tratamento realizado com alta concentração da relação bacteriana de *Prevotella*-Bacteroides em dietas ricas em fibras, demonstrou ser mais eficaz na perda de peso e gordura corporal¹⁰. Dessa forma, diferentes concentrações e interações entre os microorganismos podem resultar no desenvolvimento do fenótipo humano, a partir da capacidade de extração de calorias de alimentos ingeridos e na forma de armazenamento dessas calorias no tecido adiposo¹¹.

A utilização de experimentos envolvendo a indução de obesidade em ratos pela dieta e por transplante da microbiota incialmente indicaram que uma nutrição com alto teor de gordura foi capaz de diminuir a proporção de Bacteroides e, em longo prazo, da família de Enterobacteriaceae, além de alta proporção de Firmicutes. Assim, é importante ressaltar que o fenótipo obeso foi transferido para ratos anteriormente não obesos, e que, de certa forma, nas duas populações experimentais houve seleção de genes envolvidos na capacidade de aumentar o armazenamento de energia promovendo uma interação metagenômica com o hospedeiro na codificação de enzimas específicas sobre as reações de digestão dos polissacarídeos. O mesmo foi verificado em outro estudo envolvendo transplante da microbiota de suínos obesos para camundongos sem germes, evidenciando um maior desenvolvimento de fibras de contração lenta e perfis metabólicos lipídicos ao se analisar a massa de gordura corporal¹². Outrossim, confirma-se que a administração de anibioticoterapia subterapêutica pode provocar um rompimento da microbiota, particularmente na exposição precoce desde o pré-natal¹³.

Mecanismos relacionados à disbiose que levam à obesidade (microbiota intestinal e disbiose)

As discrepâncias genéticas de diferentes indivíduos, as características socioeconômicas de um país e os ambientes físicos com estilo de vida culturais locais demonstraram fatores que podem estar relacionados a correlatos de obesidade infantil. Dessa forma, cada cultura terá peculiaridades da dieta local com base em seus antecedentes e na progressão dos períodos históricos, no qual influencia a estrutura e atividade dos microorganismos intestinais¹⁴.

Com base na evolução histórica de mamíferos e primatas, principalmente dos humanos, os perfis dietéticos do mundo moderno refletem as pressões seletivas durante a evolução humana e concomitantemente da microbiota intestinal, e com o passar dos anos a interação com o hospedeiro pode então afetar sua saúde e forma física pelo processo de disbiose em vários estágios da vida¹⁵. Posteriormente, as colônias formadas passam a se especializarem para que possam manter-se ativas e sobreviver, criando um nicho específico capaz de alterar genes do colonizado para seus processos essenciais, como mutações neutras necessárias para a eficiência do metabolismo do hospedeiro¹⁶.

À vista disso, na infância o recém nascido é colonizado primordialmente por transmissão de microbiota pelo leite materno, rico em fibras prébióticas, sendo possível extrair o componente não digerível do leite para criação de um nicho específico de interação com os genes do hospedeiro capaz de tornar o sistema imunológico eficaz contra os patógenos¹⁷.

Entretanto, em humanos, vertentes sugerem transmissão vertical no período pré-natal e durante o parto, portanto a escolha do tipo de parto pode comprometer em uma microbiota aberrante, indicando primeiro contato dos microorganismos com o feto, caracterizando uma microbiota rudimentar com as primeiras alterações fisiológicas. O tipo de nascimento parece ter extrema influência sobre o desenvolvimento da obesidade, evidenciando uma nova via mediadora envolvendo a riqueza de Firmicutes, que se diferem de gêneros em neonatos de partos cesários e vaginais de mães obesas¹⁸. A alta correlação da concentração de Firmicutes e Bacteroides proporcionadas pelo meio, assim como colonização por Archaea metanogênica, evidenciam, desse modo, a alteração da resposta inflamatória, da permeabilidade intestinal a um aumento do ganho ponderal¹⁹. Com o crescimento do indivíduo, a composição intestinal se adapta às condições de desenvolvimento, da juventude à adolescência, e desta à fase adulta e à velhice, devido a mudanças de caráter nutricional, uso de drogas terapêuticas e expressão gênica¹⁶.

As superfícies mucocutáneas de humanos apresentam formas dominantes de bactérias anaeróbicas, em especial no trato gastrointestinal, em detrimento das aeróbicas. Essas características são determinadas principalmente por condições locais, como o pH e o grau de motilidade. No estômago, por exemplo, devido à secreção de ácido clorídrico pelas células parietais, infere-se que esse ambiente se tornou inapropriado para a sobrevivência de inúmeras bactérias. Contudo, o íleo terminal e o cólon são os locais onde são encontradas as maiores concentrações de bactérias anaeróbicas, sendo esta totalidade referida como microbiota intestinal, apesar de o cólon apresentar importante papel da manutenção do equilíbrio ecológico, e sobretudo no que se refere à obesidade²⁰.

A composição da microflora intestinal de um adulto é composta em sua maioria por Bacteroidetes, Actinobactérias e Firmicutes, porém o desbalanço inversamente proporcional de Bacteroides e Firmicutes está associado ao processo disbiótico da obesidade. A Tabela 1 demonstra qualitativamente quais famílias contribuem para as maiores concentrações de bactérias de acordo com o perfil dietético, todavia vale ressaltar que esses padrões produzirão efeito de aumento de massa corporal em longo prazo se houver alterações quantitativas nas colônias já presentes, além do aparecimento de novas. O alto teor de gordura e açúcar alterou a composição genética e atividade metabólica de microorganismos autóctones. Portanto, uma dieta animal promove um maior impacto devido a uma diminuição da fermentação de carboidratos e alta de aminoácidos pelas bactérias, ao contrário da dieta vegetal, por conter maior concentração de espécies que metabolizam polissacarídeos de plantas alimentares²¹.

Tabela 1: Principais bactérias da microbiota intestinal humana com base no tipo de dieta

Tipo de dieta	Diversidade bacteriana
	<i>Prevotella</i>
	<i>Croploccus</i>
Vegetal (grãos, legumes, frutas)	<i>Roseburia (Firmicutes)</i>
	<i>Eubacterium (Firmicutes)</i>
	<i>Ruminococcus (Firmicutes)</i>
	<i>Bacteroides sp.</i>
	<i>Bilophila wadsworthia</i>
Animal (carnes, ovos, queijos)	<i>Alistipes putredines</i>
	<i>Lactococcus lactis</i>
	<i>Streptococcus thermophilus</i>

Fonte: DAVID et al., 2014

Análises revelam um envolvimento biodiverso com base em uma alimentação de alto teor de gordura, capaz de aumentar a permeabilidade intestinal por regulação negativa de genes codificantes de proteínas de junção das células epiteliais da mucosa intestinal, indicando que a obesidade pode ser desencadeada por processo inflamatório. Assim sendo, pesquisas relataram o aumento do sistema endocanabinoide (eCB) no plasma e tecido adiposo de indivíduos obesos, um conjunto de receptores e enzimas com função sinalizadora entre as células e processos metabólicos do corpo, indicando desregulação dos níveis de lipopolissacarídeos com ligações de endotoxemia metabólica, ocasionando a perda de integridade do epitélio intestinal, inflamação crônica e disbiose intestinal²².

Outrossim, deficiência de receptores Nod2 parece estar envolvida no processo inflamatório que desencadeia disfunções metabólicas, como a obesidade. Esses receptores Nod2 são expressos em células pró-inflamatórias e antígenos que estão envolvidos na imunidade inata aos fragmentos de peptídeoglicanos bacterianos, promovendo uma microbiota saudável, porém, quando não realizam essa ação, promovem uma microbiota alterada²³.

Os aminoácidos, ácidos graxos e intermediários do ciclo do ácido cítrico, assim como fibras dietéticas da hemicelulose, que são indigestíveis para mamíferos por falta de aparato enzimático, são os principais metabólitos endógenos utilizados pela flora intestinal duodenal, visto ser local onde a maioria destes são absorvidos. Desse modo, ao participar do biometabolismo, fontes energéticas podem ser disponibilizadas para o hospedeiro, mas de certa forma modulando a transdução de sinal de genes do indivíduo colonizado por interação via receptores. A população de *Bacteroides* contribui para

a desconjugação de ácidos biliares no intestino; a de Clostridium, para produção de ácidos biliares secundários e degradação de triptofano e fenilalanina (aminoácidos essenciais para os mamíferos). Além desses grandes exemplos etiológicos da obesidade, cabe destacar as funções das famílias Roseburia, Ruminococcus e Cropococcus como promotores de ácidos graxos de cadeia curta via fermentação de carboidratos que suprimem a sinalização e acúmulo de gordura nos adipócitos²⁴.

A redução de bactérias que produzem hidrolases com objetivo de degradar sais biliares pode ocasionar em uma incapacidade na manutenção fisiológica de níveis de glicose, além do colesterol²⁵, o que pode contribuir para carcinogênese hepática associada ao distúrbio metabólico instituído no organismo, induzindo a inflamação conforme ativação de sinalização em hepatócitos, e ainda alterar a sensibilidade à insulina e desencadear um quadro de diabetes secundário, em parte pela modulação neuroendócrina e liberação de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral α e interleucina-6²⁶.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO ESTADO DE DISBIOSE INTESTINAL

Os desafios e obstáculos encontrados no estado atual da medicina poderão ser reduzidos com o introdução da medicina personalizada para prevenção e tratamento da doença, ou seja, a influência da genômica na clínica²⁷. O progresso no contexto da biotecnologia, genética e genômica ressalta em breve uma nova ferramenta integral, o perfil genético molecular de cada indivíduo. Nesse contexto, a aplicação de perfis específicos para os pacientes poderá avaliar os riscos individuais e adequar para esse processo no âmbito da orientação clínica; e ainda, de forma mais específica, a caracterização dos microrganismos presentes em determinado local, chamado de microbiômica, poderá influenciar na conduta clínica de forma específica para cada paciente.

Atualmente, os tratamentos utilizados encontram-se em duas vertentes: a dieta nutricional com monitorização regular da ingesta alimentar²⁸ e alimentos funcionais, como prebióticos e probióticos. Ambos têm efeitos benéficos sobre a saúde ao modularem a composição e atividade da microbiota intestinal²⁹.

A utilização de probióticos e prebióticos específicos é essencial para reverter o quadro e tornar o ambiente intestinal simbiótico novamente para potencializar os efeitos benéficos à saúde do indivíduo que os utiliza. Além disso, são capazes de interagir com as células e o sistema imunológico do hospedeiro. Todavia, o uso de probióticos deve ser prescrito em doses terapêuticas específicas para a administração de maneira segura. O objetivo é que os probióticos residam na mucosa intestinal de forma persistente ou temporária, e para isso é necessário sobreviver à passagem do ambiente ácido do estômago e da bile no duodeno; assim, acredita-se serem capazes de reduzir o peso corporal e as possibilidades de desenvolvimento de síndrome metabólica em pacientes obesos. A não toxicidade para o organismo que utiliza cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* indica uma composição microbiana mais saudável, pois estes são

capazes de modular a seletividade de outros microorganismos no trato gastrointestinal e dos níveis triglicérides no tecido adiposo^{29, 30}.

Ao contrário dos probióticos, os prebióticos são substâncias alimentícias de carboidratos não absorvidos pelo organismo humano (galacto-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeo, inulina, fosfo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, lactulose, pectina), com efeitos reguladores sobre a constituição das fezes do indivíduo e capazes de reduzir risco de constipação. Constituem produtos nutricionais para fermentação pelos microorganismos, principalmente no cólon, estimulando ou inibindo o crescimento de determinadas cepas. Portanto, a associação desses dois tratamentos proporciona um efeito potencializador no equilíbrio da microflora, além de reduzir a síntese de substâncias carcinogênicas e infecções bacterianas³¹. Além disso, as mudanças induzidas por esses dois tratamentos melhoram a barreira intestinal, principalmente por prebióticos, ao diminuir a permeabilidade intestinal e a endotoxemia metabólica, e a adipogênese normal de acordo com o conteúdo genético do hospedeiro³².

Nesse contexto, também existem na literatura relatos de transplante fecal, o qual já foi realizado no Brasil³³. Há poucos relatos sobre estratégias de transplantes fecais, mas a informação do sucesso da técnica em divergência à antibioticoterapia demonstrou ser promissor o tratamento. A partir de então, a infusão da microbiota fecal vem sendo utilizada, principalmente como tratamento de infecção por *Clostridium difficile*, qual relata a regulação da função intestinal de forma mais rápida em pacientes, indicando uma grande segurança e eficácia. Contudo, não se evidenciou relação direta ao tratamento da obesidade, apesar da prevalência de distúrbios gastrointestinais dos pacientes antes tratados pelo transplante³⁴, mas outras evidências sugerem esperanças para tratamento desse distúrbio metabólico com base em transplantes fecais³⁵. Outros experimentos demonstraram resultados se o transplante for realizado em indivíduos magros a obesos, além da diminuição das chances de desenvolvimento de colite, devido ao aumento da biodiversidade de micro-organismos por esse tratamento^{30, 35}.

CONCLUSÃO

Por mais que os avanços obtidos até o momento tenham sido satisfatórios, ainda faz-se necessária a realização de mais estudos interdisciplinares entre as áreas científicas, como na biologia molecular e genética associadas à clínica nutricional, e devido à carência de se correlacionar todos os fatores já conhecidos que podem estar associados à obesidade, principalmente em análise de grande escala dos perfis genéticos e metabólicos das comunidades bacterianas e de como agem sobre o hospedeiro. Na presente revisão, abordou-se o quadro disbiótico bacteriano, porém estudos ainda apresentam a correlação de disbiose associada à interação de fungos e bactérias. Nesse contexto, para melhor elucidar o processo, é necessário entender a interação dos diferentes microorganismos e como eles juntos podem alterar o metabolismo do

organismo, promovendo a mudança do fenótipo do indivíduo. Ademais, faz-se de extrema importância considerar o uso disseminado de antibioticoterapia nos últimos anos e suas consequências de curto e longo prazo na ecologia intestinal para o desenvolvimento de novas estratégias que promovam o uso de forma segura e discriminada. Dessa maneira, seria possível oferecer vias de intervenções concretas e novas para possíveis soluções da desordem metabólica provocada na obesidade, além de redirecionar o tipo de dieta consumida pelos indivíduos, a fim de não provocar processos disbióticos no trato gastrointestinal.

REFERÊNCIAS

- 1- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(24):2369-2379.
- 2- Mondot S, de Wouters T, Dore J, Lepage P. The human gut microbiome and its dysfunctions. *Digestive Diseases*. 2013; 31(3-4):278-285.
- 3- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL). Estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 4- The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA*. 2010; 304(18):2042-2047.
- 5- Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly pre-scribed drugs: a systematic review. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2007; 100 (7):395-404.
- 6- Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, Crabtree J, Orvis J, Hall AB, et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*. 2017; 550(7674): 61-66.
- 7- Ferrer M, Ruiz A, Lanza F, Haange SB, Oberbach A, Till H, et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environmental Microbiology*. 2013; 15(1):211-226.
- 8- Cani PD. Gut microbiota and obesity: lessons from the microbiome. *Rev. Briefings in Functional Genomics*. 2013; 12(4):381-387.
- 9- Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Holm JB, Kiilerich P et al. Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macro-nutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *International Journal of Obesity*. 2019; 43(1):149-157.
- 10- Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiology*. 2012; 7(1):91-109.
- 11- Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *Journal of Obesity*. 2012; 2012:879151.
- 12- Yan H, Diao H, Xiao Y, Li W, Yu B, He J, et al. Gut microbiota can transfer fiber characteristics and lipid metabolic profiles of skeletal muscle from pigs to germ-free mice. *Scientific Reports*. 2016; 6(1):31786.

- 13- Rabot S, Membrez M, Blancher F, Berger B, Moine D, Krause L, et al. High fat diet drives obesity regardless the composition of gut microbiota in mice. *Scientific Reports*. 2016; 6:32484.
- 14- Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168(6):587-592.
- 15- Chaput JP, Klingenberg L, Rosenkilde M, Gilbert JA, Tremblay A, Sjödin A. Physical activity plays an important role in body weight regulation. *Journal of Obesity*. 2011; 2011:360257.
- 16- Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biology*. 2017; 15(1):127.
- 17- Guaraldi F, Salvatori G. Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012; 2:94.
- 18- Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *International Journal of Obesity*. 2015; 39(4):665-670.
- 19- Tun HM, Bridgman SL, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB, et al. Roles of Birth Mode and Infant Gut Microbiota in Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity From Mother to Offspring. *JAMA Pediatrics*. 2018; 172(4):368-377.
- 20- Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010; 44 Suppl 1:S16-18.
- 21- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 23(505):559-563.
- 22- Mehrpouya-Bahrami P, Chitrala KN, Ganewatta MS, Tang C, Murphy AE, Enos RT, et al. Blockade of CB1 cannabinoid receptor alters gut microbiota and attenuates inflammation and diet-induced obesity. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):15645.
- 23- Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):548.
- 24- Lian H, An Y, Hao F, Wang Y, Tang H. Correlations of Fecal Metabonomic and Microbiomic Changes Induced by High-fat Diet in the Pre-Obesity State. *Scientific Reports*. 2016; 6:21618.
- 25- Jones ML, Martoni CJ, Ganopolsky JG, Prakash S. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert Opinion on Biology Therapy*. 2014; 14(4):467-482.
- 26- Nishitsuji K, Xiao J, Nagatomo R, Umemoto H, Morimoto Y, Akatsu H, et al. Analysis of the gut microbiome and plasma short-chain fatty acid profiles in a spontaneous mouse model of metabolic syndrome. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):15876.
- 27- Rizkallah MR, Saad R, Aziz RK. The Human Microbiome Project, Personalized Medicine and the Birth of Pharmacomicobiomics. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Formerly Current Pharmacogenomics)*. 2010; 8(3):182-193.

- 28- Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2014; 29(4):409-415.
- 29- Rodrigues Ldos SV. RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE: terapêutica nutricional através do uso de probióticos. 34f. Monografia (Graduação)- Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília (UNICEUB). Brasília, 2016 [acesso em 2019 ago 24]. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/9243>. tzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Stavrou G. Obesity as a Consequence of Gut Bacteria and Diet In-teractions. *Rev. ISRN Obesity*. 2014; 2014: 651895.
- 30- Calleya RNA. A ingestão de probióticos e prebióticos na prevenção e tratamento de doenças intestinais: uma revisão integrativa na área da nutrição. Guarapuava-Trabalho de conclusão de curso-Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) - Departamento de Nutrição; 2010 [acesso em 2019 ago 24]. Disponível em: [https://www.unicentro.br/graduacao/denut/documents/tcc/2010/TCC%2032-2010%20\(ROSA%20NORIKO%20ARAKI%20CALLEYA\).pdf](https://www.unicentro.br/graduacao/denut/documents/tcc/2010/TCC%2032-2010%20(ROSA%20NORIKO%20ARAKI%20CALLEYA).pdf).
- 31- Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology e Therapeu-tics*. Rev. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 130(2):202-212.
- 32- Ganc AJ, Ganc RL, Reimão SM, Junior AF, Pasternak J. Transplante de microbiota fecal por enteroscopia alta para o tratamento da diarreia causada por *Clostridium difficile*. *Einsten*. 2015; 13(2):338-339 [acesso em 2019 set 11]. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n2/pt_1679-4508-eins-13-2-0338.pdf.
- 33- Jalanka J, Hillamaa A, Satokari R, Mattila E, Anttila VJ, Arkkila P. The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 47(3):371-379.
- 34- Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The Lancet Gastroen-terology and Hepatology*. 2018; 3(1):17-24.