

# INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE: ARTIGO DE REVISÃO

Paloma Campos da Fonseca<sup>1</sup>

Malone Santos Pinheiro<sup>2</sup>

Biomedicina



ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

## RESUMO

A obesidade se dá pelo acúmulo de gordura em excesso no indivíduo, trazendo prejuízos à saúde, com o desenvolvimento secundário de doenças como, diabetes tipo II, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, hiperlipidemia, entre outras que são capazes de causar letalidade. Com base em estudos realizados por outros autores, pode-se supor que a microbiota intestinal é susceptível em influenciar na fisiopatologia da obesidade, onde dois principais filos estão envolvidos, Bacteroidetes e Firmicutes. O presente estudo teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a microbiota intestinal com o desenvolvimento da obesidade. Foi executada uma pesquisa de artigos científicos e dissertações publicadas entre o período de 2010 a 2014 na base de dados Google Acadêmico, *Scielo (Scientific Electronic Library Online)*, *Nature* e *Science Direct*. Dos 70 artigos pesquisados 40 artigos e duas dissertações foram incluídos cumprindo critério de inclusão. O estudo aprofundado possibilitou o conhecimento sobre a relação da microbiota intestinal com o desenvolvimento da obesidade. Vários estudos precisam ser realizados para o esclarecimento de mecanismos relacionados com a patogenia viabilizando o uso do transplante fecal para o tratamento da doença.

## PALAVRAS CHAVES

Microbiota intestinal, Obesidade, Prebióticos, Probióticos, Transplante Fecal.

## ABSTRACT

Obesity is caused by the accumulation of excess fat in the individual and it results in health damage such as the secondary development of diseases as type II diabetes, cardiovascular diseases, cerebrovascular, hyperlipidemia, among others that are capable of causing lethality. Based on studies by other authors, it can be assumed that the intestinal microbiota is likely to influence the pathophysiology of obesity, where two major phyla, Bacteroidetes and Firmicutes, are involved. The objective of this study was to perform a literature research on the relationship of intestinal microbiota with the development of obesity. It was performed a research of scientific articles and dissertations published between 2010 to 2014 in Google Scholar database Scielo (Scientific Electronic Library Online), Nature and Science Direct. From a total of 70 articles, 40 articles and 2 dissertations were included, following the inclusion criteria. The depth study enabled the knowledge about the relationship between gut microbiota with obesity, where several studies are needed to clarify the related mechanisms to the pathology, enabling the use of fecal transplantation for improved disease.

## KEYWORDS

Gut Microbiome. Obesity. Prebiotics. Probiotics. Fecal Transplant

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma patologia que acomete todas as classes sociais, como também pessoas de várias faixas etárias. É uma das doenças crônicas não transmissíveis que se tornou uma epidemia mundial (COSTA, 2014). Tendo em vista que suas taxas têm aumentado em países desenvolvidos e em desenvolvimento, representando um dos principais desafios da saúde pública neste início de século (PISTELLI; COSTA, 2010; RAIZEL, 2011; STURMER, 2012; COSTA; VARAVALLO, 2011). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2005 o número de obesos em âmbito mundial era de 400 milhões, sendo que em 2015 acredita-se que esse valor subirá para 700 milhões (SILVA, 2014; BAHIA, 2014).

Trata-se de uma doença que tem graves consequências para a saúde, incluindo o aumento do risco de diabetes tipo II, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, hiperlipidemia, colelitíase, hipertensão pulmonar, apneia do sono, osteoartrite, vários tipos de cânceres e está fortemente associada a um risco aumentado de mortalidade (DIBASE, 2014; COSTA; VARAVALLO, 2011; DENIPOTE *et al.*, 2010; SANTOS, 2014). Pesquisadores afirmam que essa patologia pode ter relação com o genoma humano, porém há indícios que outros fatores podem estar relacionados com o desenvolvimento da obesidade, a exemplo da microbiota intestinal (RODRIGUES, 2011).

Atualmente a microbiota intestinal é considerada um "órgão microbiótico" devido a gama de microrganismos presentes no aparelho digestivo, possuindo de 10

a 100 trilhões de bactérias (RODRIGUES, 2011). A microbiota tem convivido com o hospedeiro humano para executar uma série de funções que afetam a fisiologia e metabolismo do hospedeiro, tendo também contribuição importante na obtenção de energia a partir da dieta e no desenvolvimento do sistema imunológico (FIOCCHI; SOUZA, 2012). Na verdade, o hospedeiro e sua microbiota têm interações que são mutualmente cooperativas e benéficas.<sup>3,8</sup> A organização e a variação da microbiota está relacionado a um conjunto de fatores como umidade, acidez, temperatura e disponibilidade de nutrientes (MARTIN *et al.*, 2010).

Nas últimas décadas, o interesse pelo papel metabólico dos microrganismos comensais do intestino, em humanos, destaca em seu potencial para fermentar nutrientes indigestos, produzir micronutrientes e reduzir toxinas prejudiciais. Entretanto, tornou-se cada vez mais evidente que as interações hospedeiro/microrganismo ajudam no balanço das funções vitais do hospedeiro e participam na manutenção da saúde (DIBAISE *et al.*, 2012).

A microbiota gastrointestinal exerce uma grande influência sobre o metabolismo energético e adiposidade do hospedeiro, mas as atividades microbianas exatas que influenciam o metabolismo de lipídios no hospedeiro ainda são, em grande parte, não esclarecidas (SUSAN *et al.*, 2014).

A maioria das bactérias que coloniza o intestino grosso, o cólon, sua concentração chega a aproximadamente de 10 (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012) a 10 (LOZUPONE *et al.*, 2012) Unidades Formadoras de Colônias por mililitro (UFC/ml) (RODRIGUES, 2011). Essas bactérias são responsáveis por sintetizar vitaminas (biotina, ácido fólico, tiamina, vitamina B<sub>12</sub> e K) e fermentar fibras (carboidratos indigeríveis) em ácidos graxos de cadeia curta que constituem fontes de energia para o hospedeiro. Os microrganismos que compõem a microbiota intestinal humana mais comumente citadas são do filo Bacteroidetes e Firmicutes (PISTELLI; COSTA, 2010; RODRIGUES, 2011).

Devido a relação da diferença na composição da microbiota em humanos magros e obesos intensificou a suposição da influência da microbiota na fisiopatologia da obesidade (RODRIGUES, 2011). Diante desse contexto, o presente artigo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica que possibilite o entendimento mais aprofundado das diversas funções da microbiota intestinal e sua relação com o desenvolvimento da obesidade.

## 2 METODOLOGIA

Para concepção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico que abrangeu o período de 2010 a 2014. Foram utilizados os portais de pesquisa *Google Acadêmico*, *Scielo*, *Nature* e *Science Direct*.

Os descritores utilizados foram de acordo com a base de Descritores em Ciências da Saúde – *DeCs* e *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* para a busca: Microbiota Intestinal (*Gut Microbiome*), Obesidade (*Obesity*), Prebióticos (*Prebiotics*), Probióticos (*Probiotics*), Transplante Fecal (*Fecal Transplant*).

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos e/ou dissertações em inglês, português ou espanhol, disponibilizados on-line, dissertações de pós-graduação,

mestrado ou doutorado e que fossem disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão levaram-se em consideração: os publicados que antecedessem o ano de 2010 e que não tivesse relação com o tema preposto.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 ORIGEM DA MICROBIOTA INTESTINAL

A colonização do trato intestinal começa logo após o nascimento. Sua colonização se dá por populações microbianas bastante complexas e estáveis (PISTELLI; COSTA, 2010). Inicialmente acreditava-se que durante a vida intrauterina o feto convivia com o ambiente completamente estéril, sendo somente colonizado após o nascimento (FIOCCHI; SOUZA, 2012; GONÇALVES, 2014; MARTIN *et al.*, 2010; TREMAROLI; BÄCKHED, 2012). Porém, estudos relatam que no útero o ambiente não é totalmente estéril, pois há colonização de microrganismos que começa durante a vida intrauterina. Isso justifica o isolamento de microbiota constituída por *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli* no mecônio (primeiras fezes) de neonatos saudáveis (CLEMENTE *et al.*, 2012; LOZUPONE, 2012).

O tipo de parto pode influenciar na colonização da microbiota intestinal em neonatos (FIOCCHI; SOUZA, 2012; MORAES, 2014). Os indivíduos nascidos por parto normal ou cesáreo apresentam diferenças importantes na composição da microbiota intestinal (FIOCCHI; SOUZA, 2012; FERREIRA *et al.*, 2010). No parto normal o recém-nascido adquire microrganismos de diferentes formas como: o contato com a vagina e genitália externa da mãe, as fezes maternas que são expelidas involuntariamente durante o parto e por fim o contato com o ambiente externo (FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014; MARTIN *et al.*, 2010; DENIPOTE *et al.*, 2010). Já no parto cesáreo não há a exposição das bactérias no canal vaginal e do conteúdo fecal, sendo o ambiente externo a fonte principal de exposição (GONÇALVES, 2014; VANDENPLAS *et al.*, 2011).

Além do tipo de parto, o modo de amamentar, a exposição ao meio ambiente, estilo de vida, dieta, utilização de antibióticos, prebióticos, probióticos e simbióticos podem interferir no desenvolvimento da microbiota intestinal, justificando a presença de uma comunidade bastante heterogênea, ficando estável no desenvolvimento do recém-nascido e mais precisamente até os dois anos de idade (FIOCCHI; SOUZA, 2012; FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014; FRANCO *et al.*, 2012).

O tipo de amamentação possui papel de suma importância no desenvolvimento da microbiota (MORAES, 2014). Estudos demonstraram que crianças que se alimentam somente do leite materno possuem microbiota distinta daqueles que utilizam fórmula infantil (FERREIRA *et al.*, 2010; VANDENPLAS *et al.*, 2011). Recém-nascidos que ingerem somente leite materno possuem diversidade microbiana bastante simples, sendo composta basicamente pelos gêneros *Bifidobacterium* sp. e *Lactobacillus* sp., que chegam a perfazer 90% dessa microbiota nos primeiros dias de vida (MARTIN *et al.*, 2010; COSTA; VARAVALLO, 2011).

A aquisição de microrganismos durante o parto, sobretudo presentes nas fezes materna, costumam colonizar a pele do neonato e subsequentemente o leite materno no ato da amamentação. Esse fato pode ser comprovado pela diferença de gêneros microbianos isolados no leite materno e na pele da mama (CLEMENTE *et al.*, 2012). Em recém-nascidos que fazem uso de fórmula infantil a presença de *Bifidobacterium* sp. e *Lactobacillus* sp. diminui para 40 a 60%, havendo o predomínio de bactérias anaeróbias e anaeróbias facultativas (FERREIRA *et al.*, 2010; VANDENPLAS *et al.*, 2011).

A diversificação alimentar, fatores ambientais e a microbiota intestinal ao nascer tem notável influência no desenvolvimento do sistema imune (via inata e adaptativa) do neonato (FIOCCHI; SOUZA, 2012). Em especial a microbiota intestinal exerce um papel importante no desenvolvimento e expansão dos tecidos linfoides, na continuidade e na frequente regulação na imunidade intestinal (MARTIN *et al.*, 2010). Alterações na microbiota podem influenciar no aumento de doenças autoimunes e inflamatórias intestinais (FIOCCHI; SOUZA, 2012).

O desenvolvimento da microbiota gastrointestinal continua a modificar-se durante todas as faixas etárias de vida do hospedeiro. Em algumas etapas da vida ela tende a ficar estável (fase adulta) em outras ocorrem mudanças brandas (fase idosa). Na infância as mudanças são constantes, havendo a substituição (aeróbios para anaeróbios) e incremento da população bacteriana, que tende a elevar-se em números absolutos até a fase adulta (FIOCCHI; SOUZA, 2012; VANDENPLAS *et al.*, 2011).

Pode-se notar, analisando a microbiota intestinal de idosos, diferenças quando comparada com os adultos devido ao declínio do sistema imunológico, dieta e doenças (FIOCCHI; SOUZA, 2012; LOZUPONE *et al.*, 2012). Em suma, observa-se que a instalação da microbiota na infância será preponderante para o curso dessa nas demais fases da vida e fatores que interferem na diversidade e intensidade dessa microbiota em tenra idade, têm sido associadas à danos futuros ao estado saúde (MARTIN *et al.*, 2010).

### 3.2 DISTRIBUIÇÃO MICROBIANA NO TRATO INTESTINAL

No corpo humano vários órgãos possuem comunidades bacterianas, porém o trato gastrointestinal é o local de maior diversidade e variedade de microrganismos, comparado com vagina, trato respiratório, pele e boca, que também possuem importante microbiota residente (FIOCCHI; SOUZA, 2012; FERREIRA *et al.*, 2010). A microbiota é distribuída por todo trato gastrointestinal, sendo que o número de bactérias vai aumentando da porção superior até a inferior e essa microbiota auxilia na homeostase humana. A maior parte dessas bactérias encontra-se aglomeradas no cólon e no reto, tendo concentração de  $10^{10}$  (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012) a  $10^{11}$  (LOZUPONE *et al.*, 2012) UFC/ml (RODRIGUES, 2011; FIOCCHI; SOUZA, 2012; FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014). A secreção de peptídeos antimicrobianos naturais destrói algumas bactérias mantendo o controle da composição da microbiota intestinal constante (FIOCCHI; SOUZA, 2012).

O intestino é constituído por uma estrutura complexa formada por células intestinais, nutrientes e a microbiota, que estão intimamente relacionadas entre si (STURMER, 2012; DENIPOTE *et al.*, 2010).

A microbiota intestinal encontra-se basicamente em três “habitats”: lúmen, mucosa e a superfície epitelial. Alguns microrganismos microaerófilos estão intimamente ligados ao muco ou ao epitélio devido à presença de oxigênio derivado dos tecidos. No lúmen, o quantitativo microbiano é maior em virtude da menor presença de oxigênio, favorecendo o desenvolvimento de anaeróbios, que costumam predominar no íleo e intestino grosso pela menor intensidade do fluxo intestinal que oportuniza a multiplicação microbiana (FERREIRA *et al.*, 2010; STURMER, 2012).

No estômago, devido à maior acidez (pH 1-2), o quantitativo microbiano é inferior a  $10^3$  UFC/ml, com predomínio de os *Lactobacillus* sp. e os *Streptococcus* sp., pois são mais resistentes a acidez e possuem microbiota semelhante a das primeiras porções do intestino delgado (FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014; BESERRA, 2012).

O peristaltismo presente no intestino delgado impulsiona os microrganismos para as regiões subseqüentes o que pode ser comprovado pelas diferentes concentrações (SUSAN *et al.*, 2014), 10 (FERREIRA *et al.*, 2010), 10 (MARTIN *et al.*, 2010) UFC/ml encontradas no duodeno, jejuno e íleo, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 2010; BESERRA, 2012).

Do duodeno até o íleo o pH vai aumentando, de 5,7-7,7, esse aumento da alcalinidade justifica a porção inferior do intestino possuir maiores populações de bactérias (FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014). Nessas regiões, predominam *Lactobacillus* sp, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*. E no íleo, além das supracitadas *Enterococcus* sp., *Bacteroidetes* e *Clostridium* sp (FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014; BESERRA, 2012).

Também no intestino grosso existe suas particularidades, devido ao baixo nível de motilidade, baixo potencial de óxido-redução e fermentação, havendo um favorecimento da grande quantidade de bactérias nessa região, o seu trânsito intestinal chega a 60-70 horas (FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014).

Diferentes bactérias colonizam o intestino grosso, mais precisamente no cólon, nos segmentos (ascendente, transverso, descende). Nessa região 96-99% de bactérias são anaeróbias restritas e 1-4% bactérias anaeróbias facultativas que consomem todo oxigênio, levando ao aumento da quantidade de anaeróbias restritas (FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014). Essa região possui pH 5,7-6,8, criando um ambiente favorável para a proliferação das bactérias (BESERRA, 2012). Os microrganismos que predominantes nessa região são: *Bacteroidetes* sp, *Eubacterium* sp, *Bifidobacterium* sp, *Ruminococcus* sp, *Pepstreptococcus* sp, *Escherichia coli* e *Streptococcus* sp., em concentrações de 10 (NICHOLSON *et al.*, 2012) -10 (LOZUPONE *et al.*, 2012) UFC/ml (GONÇALVES, 2014; DENIPOTE *et al.*, 2010; BESERRA, 2012).

### 3.3 CARACTERÍSTICAS DOS MICRORGANISMOS DA MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADOS À OBESIDADE

Com relação à obesidade existem dois tipos principais de filos que contribuem adicionalmente a essa patologia, são eles, Bacteroidetes e Firmicutes, chegando a representar cerca de 90% da composição bacteriana em adultos (PISTELLI; COSTA,

2010; FIOCCHI; SOUZA, 2012; CLEMENTE *et al.*, 2012; TREMAROLI; BÄCKHED, 2012). Nessa faixa etária há aproximadamente 79,4% Firmicutes, 16,9% Bacteroidetes e possuem outros em menor porcentagem 1% Proteobacteria, 2,5% Actinobacteria e 0,1% Verrucomicrobia, contudo, pode haver variações de acordo com cada organismo (MARTIN *et al.*, 2010; FRANCO *et al.*, 2012). Fazendo uma análise quantitativa da diversidade bacteriana, o intestino abriga cerca de 1.000 espécies bacterianas e 50 tipos de filos (FIOCCHI; SOUZA, 2012; ANDRADE, 2010).

A colonização do intestino grosso segue etapas sucessivas, havendo primeiramente anaeróbios facultativos e aeróbios com subsequente predomínio de anaeróbios restritos. De forma geral a microbiota acaba sendo composta por 97% de anaeróbios restritos e 3% anaeróbios facultativos (CLEMENTE *et al.*, 2012; TREMAROLI; BÄCKHED, 2012; VANDENPLAS *et al.*, 2011). O intestino infantil geralmente contém altas concentrações de oxigênio que tendem a diminuir gradativamente de acordo com o crescimento da criança, o que justifica a colonização inicial por anaeróbios facultativos que posteriormente vão sendo substituídos por anaeróbios restritos (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

Na fase adulta há predomínio de Firmicutes em comparação aos demais filos presentes na microbiota intestinal que vai sendo substituído gradativamente por Bacteroidetes com o passar dos anos até predominar. Esse filo apesar de prevalecer, acaba sendo caracterizado por uma baixa variedade de espécies (MARTIN *et al.*, 2010).

O filo Bacteroidetes é parte constituinte da microbiota intestinal em humanos e outros animais, sendo caracterizados por serem bastonetes ou cocobacilos gram-negativos, anaeróbios obrigatórios, sacarolíticos, não formadores de esporos, imóveis, resistente à bile, não pigmentados, e geram como produto final do metabolismo da glicose ácidos succínico e acético (PISTELLI; COSTA, 2010; FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014). Esse filo compreende as classes Sphingobacteria, Flavobacteria e Bacteroidia (MORAES *et al.*, ANDRADE, 2010), sendo essa última a de maior importância composta pelo gênero *Bacteroides* e espécies *B. acidifaciens*, *B. gracilis*, *B. fragilis*, *B. vulgates*, *B. thetaiotaomicron*, *B. intestinalis* e *B. tectus* (FRANCO *et al.*, 2012).

O filo Firmicutes são gram-positivos, constituídos por classes com diferentes características a exemplo, Bacilli (aeróbio facultativo ou obrigatório), Clostridia (anaeróbios) e Mollicutes (ausência de parede celular). Estudos ênfase a classe Bacilli que envolve o gênero *Lactobacillus* sp. e *Enterococcus* sp (MORAES *et al.*, ANDRADE, 2010).

O gênero *Lactobacillus* sp. são bastões gram-positivos, anaeróbios facultativos, não móveis, não formadores de esporos, catalase negativa e pertencentes ao grupo das bactérias produtoras de ácido láctico. Possui 56 espécies, sendo as de maior valor epidemiológico *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. brevis*, *L. casei crispatus*, *L. fermentum*, *L. gasseri Johnsonii*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. johnsonii*, *L. ruminis*, *L. salivarius*, *L. reuteri* e *L. rhamnosus* (RAIZEL *et al.*, 2011; FRANCO *et al.*, 2012).

Quanto ao gênero *Enterococcus* sp., classificados como estreptococos do grupo D, são cocos gram-positivos, anaeróbios facultativos, distribuído entre as espécies *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. galinarum*, *E. raffinosus*, *E. casseliflavus* e *E. durans* (FRANCO *et al.*, 2012; MORAES *et al.*, 2013).

Os filos Bacteroidetes e Firmicutes compõem a maior parte da microbiota do intestino e contribuem para a saúde humana, melhorando a eficiência do aparelho digestivo, auxiliando o intestino na digestão de alimentos, afetando a biodisponibilidade de nutrientes e processos de absorção, promover o adequado desenvolvimento imune e limitação da colonização de patógenos (CLEMENTE *et al.*, 2012).

Estudos realizados, utilizando camundongos, concluíram que os microrganismos que habitam o intestino de camundongos obesos (ob/ob) possuem a maior capacidade de extrair energia dos alimentos. Quando há transferência da microbiota dos camundongos obesos para os camundongos *germ-free* (sem microbiota) há o aumento demorado da gordura corporal, do que comparado com a colonização feita da microbiota de camundongos magros (PISTELLI; COSTA, 2010; RODRIGUES, 2011; DIBASE *et al.*, 2012; NICHOLSON *et al.*, 2012). Demonstrando que há diferenças entre a microbiota de obesos e magros (RODRIGUES, 2011).<sup>2</sup> Observou-se que os ob/ob possuem uma proporção menor de Bacteroidetes, do que com o Firmicutes, quando comparados a camundongos magros (RODRIGUES, 2011; NICHOLSON *et al.*, 2012).

Camundongos *germ-free* são nascidos e criados sem exposição a qualquer microrganismo, fornecendo uma poderosa ferramenta para compreender os efeitos da microbiota do intestino na fisiologia do hospedeiro. Estes animais podem ser colonizados com espécies selecionadas de bactérias para examinar a transmissibilidade dos fenótipos fisiológicos e patológicos e testar qual o papel que a microbiota exerce sobre um fenótipo específico (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

Assim como em camundongos, há indícios que existem diferenças na microbiota intestinal entre os seres humanos obesos e magros. Em pesquisa realizada com indivíduos submetidos à dieta com baixo teor de carboidratos ou gorduras durante um ano, a abundância relativa de Bacteroidetes aumentou e a abundância de Firmicutes diminuiu, independentemente do tipo da dieta, constatou-se que o aumento de Bacteroidetes está relacionado com a quantidade de perda de peso corporal. É importante ressaltar que nos indivíduos que tiveram perda de peso bem-sucedida e sustentada, a relação voltou ao normal (PISTELLI; COSTA, 2010; DIBASE *et al.*, 2012).

Apesar desses achados intrigantes, uma controvérsia persiste sobre a contribuição da microbiota para o desenvolvimento da obesidade em humanos e a importância da proporção de Firmicutes e Bacteroidetes, em particular, devido a resultados contraditórios de estudos que falharam em confirmar diferenças na abundância de Bacteroidetes e Firmicutes entre humanos magros e obesos. Nos seres humanos, é sugerido que a composição relativa da microbiota intestinal durante a vida precoce prevê o subsequente desenvolvimento de excesso de peso e obesidade (DIBASE *et al.*, 2012).

### 3.4 PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

O termo prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis, fermentáveis, que devem alcançar de forma íntegra o cólon, tendo como capacidade estimular seletivamente o crescimento e atividade metabólica de bactérias benéficas nessa região como: lactobacilos e bifidobactérias, exercendo efeitos positivos para a saúde

(RODRIGUES, 2011; CLEMENTE *et al.*, 2012; TREMAROLI; BÄCKHED, 2012) DENIPOTE *et al.*, 2010). Para executar tais funções, seus constituintes precisam tolerar o ácido hidrolórico presente no estômago, a ação hidrolítica das enzimas intestinais e no trato gastrointestinal não serem abstraídos diretamente, servindo de substrato para os probióticos (GONÇALVES, 2014; COSTA; VARAVALLO, 2011).

São constituídos por carboidratos de tamanhos diferentes, a exemplo os oligosacarídeos de frutose, a inulina e oligofrutose, alguns peptídeos, proteínas e alguns lipídeos (COSTA; VARAVALLO, 2011). Podem ser encontrados na cebola, alho, cereais, banana, tomate entre outros (NICHOLSON *et al.*, 2012).

Além dos prebióticos, existem os probióticos que são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício de saúde a microbiota intestinal (FERREIRA *et al.*, 2010; CLEMENTE *et al.*, 2012). O termo probiótico é de origem grega e significa "para a vida" (RAIZEL *et al.*, 2011), compreendendo os gêneros *Bifidobacterium* sp e *Lactobacillus* sp, estando presente em produtos lácteos, iogurtes e suplementos alimentares (NICHOLSON *et al.*, 2012; RAIZEL *et al.*, 2011).

Os probióticos possuem vários mecanismos de ação intestinal, diminui o pH, protegendo-o contra bactérias patogênicas por competição, produz compostos antimicrobianos (bacteriocina) e capacidade imunoestimuladora (FERREIRA *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2014). Para ser empregada como probiótico, a bactéria necessita ser identificada internacionalmente com seu gênero e espécie, subsistir à acidez gástrica e à ação de sais biliares, ter efeito benéfico ao hospedeiro comprovado *in vitro* e *in vivo* em concentração conhecida, capaz de se unir ao muco ou epitélio intestinal, apresentar segurança comprovada (baixo risco de infecção sistêmica e de produção de toxinas deletérias, não oferecer estímulo excessivo à resposta imunológica e não possibilitar a transferência de genes entre micro-organismos) e possuir a garantia da manutenção da viabilidade até o momento do consumo na forma de cápsula, pó ou quando adicionada a produtos lácteos (RAIZEL *et al.*, 2011; COCCO; SARNI, 2010).

Em situações onde ocorre alterações intensas na microbiota intestinal, poderá ser primordial recorrer ao uso de probióticos, prebióticos para se recompor ou modificar a microbiota intestinal, diminuindo os malefícios causados (MARTIN *et al.*, 2010). A presença, mesmo em quantidades variadas, de probióticos e prebióticos em um produto dão origem aos simbióticos (EPIFANIO, 2012). O produto originado possui características funcionais de ambos, favorecendo a saúde do consumidor, além de ter um efeito sinérgico, assegurando a viabilidade das bactérias probióticas (MARTIN *et al.*, 2010; PEREZ, 2014).

Quando probióticos ou prebióticos são incorporados na confecção dos alimentos, sendo parte da produção ou como aditivos, originam alimentos funcionais, que geram um benefício na pessoa que os consome como leites fermentados, iogurtes, queijos ou sucos (COSTA; VARAVALLO, 2011).

Estudos em camundongos obesos quando administrados com probióticos contendo *Lactobacillus rhamnosuse* e *Lactobacillus plantarum* apresentaram os seguintes resultados, com probiótico que possui o microrganismo *L. rhamnosuse* houve uma perda de peso corporal, síntese de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)

decaída e diminuição de tecido adiposo (decremento dos níveis plasmáticos da leptina no tecido). Com o *L. plantarum* sucedeu a diminuição do peso corporal, (níveis de leptina não alterou) (GONÇALVES, 2014). Em grávidas os probióticos com *L. rhamnosus* e *Bifidobacterium lactis* não acarreta o risco de diabetes gestacional e doenças metabólicas por vim (MORAES *et al.*, 2014).

Em humanos foram observados aqueles que tinham excesso de peso quando administrados com leite fermentando englobando *L. gasseri* comparado ao placebo, intercorreu a redução da gordura visceral e subcutânea que pode estar relacionada à baixa absorção de gordura (GONÇALVES, 2014; MORAES *et al.*, 2014). Os prebióticos que estavam adicionados com oligofrutose, humanos que faziam a ingestão desse produto certificaram a redução do peso corporal, e apetite devido à interdição de grelina e incitação do peptídeo yy (GONÇALVES, 2014).

### 3.5 FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS A OBESIDADE

A composição genética da microbiota intestinal humana é chamada microbioma. Ela fornece introspecções sobre os genes microbianos nucleares cujos produtos estão previstos para influenciarem o metabolismo do hospedeiro. Os ácidos biliares são os principais componentes funcionais das secreções biliares, importantes na emulsão dos lipídios da dieta e também são moléculas sinalizadoras do hospedeiro. Eles provocam respostas no organismo que são mediadas por dois fatores, receptor FXR, *cellular farnesoid X receptor*, e receptor acoplado a proteína G (SUSAN *et al.*, 2014; SAYIN *et al.*, 2013).

Enzimas bacterianas no intestino atuam modificando os ácidos biliares influenciando assim a síntese de ácidos biliares do hospedeiro. Este processo se dá por meio do mecanismo de *feedback* pelo qual enzimas hidroxilases de colesterol hepático, que são envolvidas na síntese de ácido biliares (CYP7A1 e CYP8B1), são regulados. O processo está envolvido com a ativação do receptor ácido-biliar-nuclear FXR (codificado pelo gene NR1H4 em seres humanos) em enterócitos, culminando na produção de FGF15/19 que atua regulando CYP7A1 hepático (SUSAN *et al.*, 2014; DEGIROLAMO *et al.*, 2014; SAYIN *et al.*, 2013; DEGIROLAMO C., *et al.*, 2014).

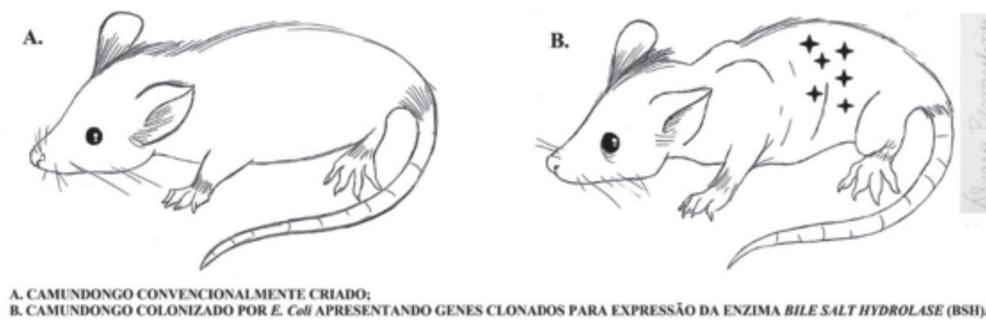
A atividade funcional de uma enzima bacteriana *Bile Salt Hydrolase* (BSH) é uma adaptação microbiana conservada e de exclusividade da microbiota intestinal e regulada por seleção dirigida pelo hospedeiro. Os ácidos biliares são quimicamente modificados por produtos bacterianos no intestino. Um desses produtos bacterianos, a enzima BSH atua hidrolisando sais biliares bacterianos que catalisa uma reação crucial no metabolismo de sais biliares no intestino. O mecanismo enzimático é por meio da produção de ácidos biliares não-conjugados (ácido cólico e ácido quenode-soxicólico) capazes de serem modificados, por ação bacterianas, em ácidos biliares secundários (ácido deoxicólico e litocólico) (SUSAN *et al.*, 2014).

Para demonstrar a importância da enzima BSH, foram expressadas enzimas bacterianas de BSH clonadas em camundongos gnotobióticos. Essa enzima modifica o perfil dos ácidos biliares no plasma e influencia perfis de expressão de genes. Esses

genes estão envolvidos em processos que comandam o metabolismo de lipídios, ritmos circadianos, eventos metabólicos de sinalização e função imunológica (SUSAN *et al.*, 2014; ANDO *et al.*, 2011).

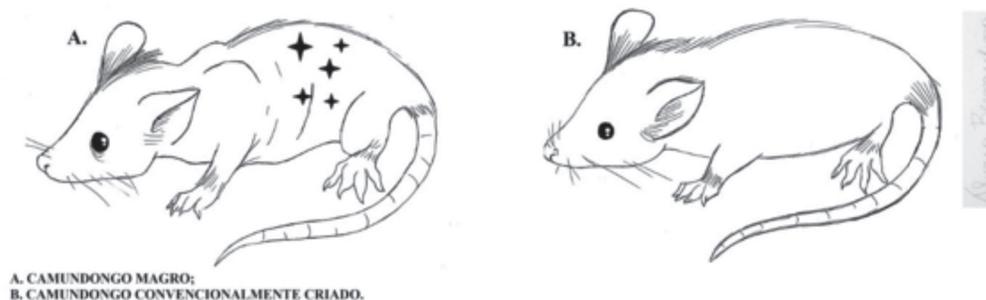
Diferentes alelos BSH podem ter diferentes impactos sobre o metabolismo biliar *in vivo*. Assim para a comparação destes genes de BSH podem ser expressados em microrganismos como *E. coli* MG1655 (estirpe K-12 que não possui atividade de BSH) que coloniza tanto camundongos convencionalmente criados quanto animais livres de germes em níveis elevados. Os genes BSH clonados podem ser adquiridos de *Lactobacillus salivarius* JCM1046 (BSH1) e *Lactobacillus salivarius* UCC118 (BSH2) que apresentam diferenças estruturais, além da utilização da *E. coli* MG1655 (BSH-negativo) (FIGURAS 1,2) (SUSAN *et al.*, 2014; CLARKE *et al.*, 2012).

Figura 1 – Experimento pode ser realizado com camundongo A ou B. O camundongo B foi colonizado por *E. coli* expressando genes clonados de BSH para a expressão da enzima Bile Salt Hydrolase (BSH). Os genes foram provenientes de *L. salivarius* UCC118 que expressa à enzima BSH2. O resultado apresentado na imagem B é consequência principalmente da enzima BSH1 na digestão e absorção de lipídios.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 2 – O camundongo A segue dieta específica e são colonizados por *E. coli* expressando genes BSH clonados derivados de *L. salivarius* JMC1046 (ECBSH1) e sem uso de antibióticos. O camundongo B segue apenas uma dieta específica

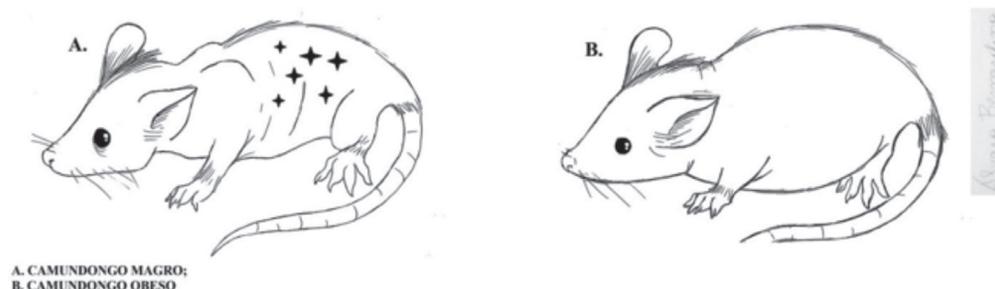


Fonte: Dados da pesquisa.

Ambos os BSH transformam ácidos biliares tauroconjugados em não-conjugado *in vitro*. Sendo que o BSH1 apresentou maior eficiência na catálise da liberação de taurina conforme determinado pelo ensaio de liberação de ninidrina. Assim, a indução da atividade *in situ* nesse sistema redirecionou de forma significativa a função dos ácidos biliares nos camundongos, com BSH1 em especial, alterando a proporção dos ácidos biliares conjugados e não conjugados no plasma, fígado e fezes (SUSAN *et al.*, 2014; CLARKE *et al.*, 2012).

A colonização de camundongos convencionalmente criados por ECBSH1 (colonização por *E. coli*, expressando genes BSH) resultou em ganho de peso significativamente reduzido (46% de redução) em relação aos camundongos colonizados pela *E. coli* nos animais alimentados com uma normalidade ou uma dieta rica em gordura (FIGURA 3). A ingestão de alimentos não foi afetada. O ganho de peso diminuído foi associado com redução da deposição de gordura nesses animais (SUSAN *et al.*, 2014).

Figura 3 – Houve a colonização de camundongos convencionalmente criados A por *E. coli* expressando genes BSH provenientes de *L. salivarius* ECBSH1. Camundongo B é alimentado por dieta rica em gordura. Foi notado que a colonização por *E. coli* resultou em menos ganho de peso. \*Expressão BSH1 também foi capaz de baixar o colesterol LDL do soro (por 60,6%) e triglicérides no fígado (36,5%) em relação a camundongos colonizado por *E. coli*. As reduções dessa magnitude são susceptíveis de serem fisiologicamente relevante para o hospedeiro mamífero. Resultados similares foram observados em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura. Notamos que a colonização de camundongos com *E. coli* resultou em maior ganho de peso, apoiando estudos recentes que apontam aumento da massa corporal para aumentos na Proteobacteria, incluindo *E. coli*. Nesse sistema apresentado, a atividade de BSH1 reverteu esse aumento em ganho de peso



Fonte: Dados da pesquisa.

### 3.6 INFLUÊNCIA DOS ANTIMICROBIANOS NA MICROBIOTA INTESTINAL

O equilíbrio ecológico entre microrganismos (Bacteroidetes e Firmicutes) e seus hospedeiros, pode ser influenciado por vários fatores, mais dramaticamente pela administração de agentes antimicrobianos (FIOCCHI; SOUZA, 2012; TREMAROLI; BÄCKHED, 2012; JERNBERG *et al.*, 2010).

A prática do uso de antimicrobianos pode fazer com que ocorram modificações na colonização intestinal. Como consequência suprime relativamente as bactérias anaeróbias, podendo ser um evento transitório ou persistente por algum período após o término da posologia (GONÇALVES, 2014).

Um aumento do número de bactérias benéficas irá fornecer efeitos antimicrobianos pela concorrência direta com bactérias patogênicas para sítios de ligação disponíveis no epitélio intestinal e nutrientes (CLEMENTE *et al.*, 2012). Espécies de *Bifidobacterium* sp. e *Lactobacillus* sp. também são capazes de produzir substâncias antibacterianas que podem inibir o crescimento e sobrevivência de patógenos (CLEMENTE *et al.*, 2012).

Diferentes antimicrobianos podem influenciar a microbiota normal do intestino de maneiras diferentes. A extensão das alterações induzidas por antibióticos na microbiota depende de vários fatores: o espectro do agente, dosagem e duração do tratamento, a via de administração e as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do agente. Por exemplo, a secreção de um antibiótico pela mucosa intestinal, biliar ou glândulas salivares posteriormente pode interferir com a microbiota normal em diferentes locais (GONÇALVES, 2014; JERNBERG *et al.*, 2010).

Outros efeitos secundários de alguns antibióticos no hospedeiro humano incluem transtorno do metabolismo e absorção de vitaminas, alteração de susceptibilidade para infecções e supercrescimento de levedura e/ou *Clostridium difficile*. A *C. difficile* é comumente isolada em baixo número de indivíduos saudáveis, mas podem aumentar em número, em consequência de perturbações induzidas pelo antibiótico, em especial após a supressão dos membros benéficos normais da microbiota anaeróbia (JERNBERG *et al.*, 2010).

Estudos com camundongos demonstraram que a utilização de antibióticos altera de forma significativa a microbiota intestinal desses animais, reduzindo a endotoxemia metabólica, infiltração de macrófagos, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo, além de favorecer o aparecimento da esteatose hepática e resistência à insulina (RODRIGUES, 2011; DIBASE *et al.*, 2012).

Em pesquisa realizada com crianças Dinamarquesas foi observado que filhos de mães que possuíam peso normal e foram expostos ao antibiótico durante os primeiros seis meses de vida tinham o risco aumentado de adquirir sobrepeso até os sete anos de idade. Analisando o uso de antibióticos em diferentes períodos iniciais da vida observou-se que aqueles que o utilizaram até seis meses iniciais de vida o aumento da massa corporal foi nítido. Nos indivíduos que consumiram antibióticos durante os 38 meses iniciais da vida possuíram probabilidade aumentada em 22% em adquirir excesso de peso maior do que aqueles não expostos. Os que fizeram uso de antimicrobianos dos seis os 14 meses de idade não foi evidenciado associação com aumento da massa corporal (TRASANDE *et al.*, 2012).

Outros estudos, envolvendo humanos que objetivavam a administração de ciprofloxacina e clindamicina, foi notado que ambos alteravam a microbiota intestinal, havendo a perda de alguns microrganismos. Porém, eles tiveram algumas particularidades, a ciprofloxacina após o término do tratamento com seis meses depois cons-

tava ainda uma variação na constituição microbiana, já a clindamicina com dois anos de cessação também concluiu alteração na microbiota com a diminuição de *Bacteroides* em amostras fecais e resistência de *Bacteroidetes thetaiotamicron* (GIGLIO *et al.*, 2013; JAKOBSSON *et al.*, 2010).

Diante do exposto a associação entre uso de antimicrobianos e ganho de massa corpórea parece estar evidente, sobretudo nos seis meses iniciais, pois é a fase da vida onde há comprovação de aumento de peso. Com isso, é preciso o uso discriminado de antibióticos, pelo qual cepas de bactérias estão ficando resistentes, permitindo o crescimento e causando danos ao hospedeiro (TRASANDE *et al.*, 2012).

### 3.7 TRANSPLANTE FECAL

O transplante fecal de microrganismos existentes na microbiota intestinal consiste na infusão de uma suspensão fecal de um indivíduo saudável em outra pessoa para tratar de uma doença específica. É mais conhecido como tratamento para recorrência de infecção por *Clostridium difficile*, como em doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável, constipação idiopática, obesidade e outras doenças do trato gastrointestinal (ARONIADIS; BRANDT, 2012; SEKIROV I *et al.*, 2010).

A suspensão fecal antes de ser injetada no paciente é misturada com diluente até alcançar uma consistência que possa ser introduzida por meio do colonoscópio, enema ou sonda nasogástrica. As fezes geralmente são suspensas em solução salina, depois filtrada com gazes ou filtros para remover grandes partículas antes de ser administrada. O volume do material fecal corresponde a 200 ml ou 500 ml, porém estudos afirmam que volumes maiores possuem mais sucesso. Para realizar o procedimento deve haver uma preparação do intestino, onde um dia antes da realização todas as exigências devem ser cumpridas. Em pacientes com infecção com *C. difficile* costumam fazer o uso de antimicrobianos até dois ou três dias antes do transplante fecal (ARONIADIS; BRANDT, 2012).

Relacionado com a obesidade, um estudo, envolvendo 18 homens, foi realizado o transplante fecal nos indivíduos. O experimento consistia em administrar as próprias fezes neles mesmos e outros recebiam o material fecal de homens magros. Nove humanos que receberam amostra fecal de homens magros foram observados que houve o decaimento dos níveis de triglicerídeos de jejum, diminuição da sensibilidade de insulina periférica e hepática após o transplante em comparação com aqueles que foram transplantados com suas próprias fezes (placebo) (ARONIADIS; BRANDT, 2012; VRIEZE *et al.*, 2010).

Na década de 1980, foi realizada uma pesquisa, envolvendo pacientes com colostomia. Nesses pacientes não há passagem de fezes pelo canal retal, favorecendo o aumento do crescimento bacteriano. O estudo consistia em introduzir fezes no reto dos indivíduos. Para os pesquisadores o resultado foi inesperado, porque obtiveram piora dos pacientes. Isso foi devido a não translocação das bactérias recebidas pelo doador que conseqüentemente originava sepse no organismo. Contrariando os outros estudos que conseguiram a melhora do estado de saúde em pacientes sem a colostomia (GANC, J. A.; GANC, L. R., 2014).

No Brasil, o Hospital Israelita Albert Sabin realizou o transplante fecal em 24 pacientes. Os médicos durante o procedimento não utilizaram lavagem, pois alguns autores afirmam a importância do uso para o método, porém eles acham desnecessário. Os indivíduos estavam com diarreia crônica há mais de 60 dias e fizeram uso de dois ciclos de antibióticos (metronidazol e vancomicina). Como resultância todos possuíram cura clínica, mas do total, 15 tiveram diarreia pós-infusão, um paciente apresentou febre e outro a hemocultura esteve negativa (GANC, J. A.; GANC, L. R., 2014).

Sobretudo, o método de transplante fecal vem crescendo nos últimos cinco anos, permitindo ser um tratamento eficaz em diversas patologias, além da causada pelo *C. difficile*, leucopenia febril, síndrome do intestino irritável, doença de CROHN e retocolite ulcerativa (GANC, J. A.; GANC, L. R., 2014).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade ganha *status* de epidemia mundial, sendo fator determinante para o desenvolvimento de outras doenças, a exemplo de diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, desencadeando diversos casos de morbidade e mortalidade em todo mundo.

A composição da microbiota intestinal é um fator que pode estar relacionada com a obesidade. Diversos trabalhos científicos comprovam essa afirmativa e demonstram que a relação existente entre microrganismo e hospedeiro possui potencial para influenciar no desenvolvimento da obesidade. Vale ressaltar, ainda, que a microbiota intestinal é influenciada por vários fatores: ambientais, utilização de antibióticos, probióticos, prebióticos, dieta, entre outros.

Pesquisas foram realizadas para explicar a relação da microbiota com o desenvolvimento da obesidade, porém a quantidade de estudos realizadas nessa área vem crescendo e uma análise sistemática do tema torna-se necessário para uma melhor compreensão dos fatores que a associem ao desenvolvimento da obesidade a partir da microbiota intestinal. Este estudo bibliográfico reforça que a exposição aos antibióticos no início da vida pode causar aumentos na massa corporal no desenvolvimento do indivíduo. O transplante fecal é uma técnica inovadora, onde alguns pacientes ainda possuem um preconceito em relação ao tratamento, porém diante da comprovação científica, existe uma tendência para que se torne tratamento para cura de diversas patologias, a exemplo da obesidade.

#### REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. M. D. S. A. **Microflora intestinal**: uma barreira imunológica desconhecida. 2010, 24f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade do Porto, Portugal, 2010.

ANDO, H., *et al.* Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice. **Endocrinology**, v. 152, n. 4, p. 1347-1354, 2011.

ARONIADIS, O. C., Brandt, L. J. Fecal microbiota transplantation. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 1, 2012.

BAHIA, L., Araújo, D. V. Impacto econômico da obesidade no Brasil. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 13-17. 2014.

BESERRA, S. T. B., **Avaliação da microbiota intestinal e sua relação com parâmetros metabólicos em mulheres com obesidade mórbida**. 2012, 108f. Dissertação (Pós-graduação em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

CLARKE, S. F. *et al.* The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. **Gut Microbes**, v. 3, n. 3, p. 186-202. 2012.

CLEMENTE, J. C. *et al.* The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. **Cell**, v. 148. n. 6, p. 1258-1270, mar. 2012.

COCCO, R. R., SARNI, R. O. S. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. **Rev Paul Pediatr., São Paulo**, v. 28, n. 1, p. 86-97, 2010.

COSTA, M. C. *et al.* Práticas alimentares associadas ao baixo risco cardiometabólico em mulheres obesas assistidas em ambulatórios de referência do Sistema Único de Saúde: estudo de caso-controle. **Epidemiologia E Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, n. 1, p. 67-78. jan./mar. 2014.

COSTA, S. E., Varavallo, A. M. Probióticos e Prebióticos: Relações com a imunidade e promoção da saúde. **Revista Científica do ITPAC**, v. 4, n. 2, p. 4-11, abr. 2011.

DEGIROLAMO C. *et al.* Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice. **Cell Reports**, v. 7, n. 1, p. 12-18, 2014.

DENIPOTE, F. G. *et al.* [Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer]. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 1, p. 93-98, 2010.

DIBAISE, J. K. *et al.* Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity: Current Concepts. **The American Journal of Gastroenterology Supplements**, v. 1, n. 1, p. 22-27, jul. 2012.

EPIFANIO M. Prebióticos e probióticos nas fórmulas infantis: o que temos de evidência? **Bol Cient Pediatr.**, v. 1, n. 1, p. 8-12, 2012.

FERREIRA, F. H. *et al.* Microbiota indígena do trato gastrointestinal. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 10, n. 1, p. 78-93, 1º semestre 2010.

FIOCCHI, C., SOUZA de P. S. H. Microbiota intestinal sua importância e função. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 3. p. 27-32, jul./ago. 2012.

FRANCO, A. T. M. *et al.* Comparação entre teste bioquímico clássico e o método da reação em cadeia da Polimerase (PCR) para identificação de estirpes de *Enterococcus faecalis* isoladas da cavidade oral. **SALUSVITA**, Bauru, v. 31, n. 3, p. 191-202, 2012.

GANC, J. A., GANC, L. R., **Transplante de Microbiota fecal**. Reunião Científica Físio CMC. 2014. Disponível em: <http://www.einstein.br/Ensino/cursos-abertos/Paginas/curso-gratuito-em-transplante-de-microbiota-fecal.aspx>. Acesso em: 10 maio 2015.

GIGLIO, N. D. *et al.* Microbiota intestinal: sus repercusiones clínicas en el cuerpo humano. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 111, n. 6, p. 523-527, 2013.

GONÇALVES, P. A. M. **Microbiota – implicações na imunidade e no metabolismo**. 2014, 53f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

JAKOBSSON, H. E. *et al.* Short-term antibiotic treatment has differing long- term impacts on the human throat and gut microbiome. **PLoS ONE**, v. 5, n. 3, 2010.

JERNBERG, C. *et al.* Mini-Review Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota, **Microbiology**, v. 156, p. 3216-3223, 2010.

LOZUPONE, C. A. *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 220-230, sep. 2012.

MARTIN, R. *et al.* Early life: gut microbiota and immune development in infancy. **Beneficial Microbes**, v. 1, n. 4, p. 367-382, sep. 2010.

MORAES, A. C. F. *et al.* Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 4, p. 317-327, 2014.

MORAES, L. I. *et al.* High Blood Pressure in Children and its Correlation with Three Definitions of Obesity in Childhood. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 175-180, 2013.

NICHOLSON, J. K. *et al.* **Metabolic Interactions**, v. 108, p. 1262-1268, 2012.

PEREZ, H. J. Microbiota Intestinal: Estado da Arte. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 44, n. 7, p. 265-272, 2014.

PISTELLI, G. C., COSTA, C. E. M. Bactérias intestinais e obesidade. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, p. 115-119, jan./abr. 2010.

RAIZEL, R. *et al.* Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Revista Ciência e Saúde**, v. 4, n. 2, p. 66-74, jul./dez. 2011.

RODRIGUES, A. Microbiota Intestinal e sua Possível Relação com a Obesidade. **Abeso**, v. 1, n. 1, p. 5-7, out. 2011.

SANTOS, T. *et al.* Evidências da interação entre obesidade e doença periodontal: uma revisão de literatura. **Revista Periodontia**, v. 24, n. 1, p. 35-40, marc. 2014.

SAYIN, S. I. *et al.* Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 2, p. 225-235, 2013.

SEKIROV I. *et al.* Gut microbiomes in health and disease. **Revista Physiol**, v. 90, p. 859-904, 2010.

SILVA, C. J. Obesidade durante a gravidez: resultados adversos da gestação e do parto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Joinville, v. 36, n. 11, p. 509-513, set. 2014.

STURMER, S. E. *et al.* A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 27, n. 4, p. 60-68, fev. 2012.

SUSAN, A. J. *et al.* Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 20, 7421-7426, maio 2014.

TREMAROLI, V., Bäckhed, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 242-249, sep. 2012.

VANDENPLAS Y., *et al.* Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 4, p. 292-300, fev. 2011.

VRIEZE A. *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. **Gastroenterology**, v. 143, p. 913-916, 2010.

TRASANDE, L. *et al.* Infant antibiotic exposures and early-life body mass. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 1, p. 16-23, 2012.

---

**Data do recebimento:** 10 de Janeiro de 2019

**Data da avaliação:** 21 de Janeiro 2019

**Data de aceite:** 22 de Janeiro de 2019

---

---

1 Acadêmica do curso de Biomedicina na Universidade Tiradentes – UNIT.

E-mail: paloma.fonseca@souunit.com.br

2 Professor titular da Universidade Tiradentes – UNIT. E-mail: malonepinheiro@hotmail.com

