

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO



USO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E TRANSPLANTE FECAL
NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA
OBESIDADE

CAROLINE MARIA MEDEIROS PEDROSA
JULIA MARIA FERREIRA PEREIRA

Maceió
2021

**CAROLINE MARIA MEDEIROS PEDROSA
JULIA MARIA FERREIRA PEREIRA**

**USO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E TRANSPLANTE FECAL
NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA
OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito parcial à obtenção do grau
de bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana Andréa Moura
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Co-orientadora: Profa. Ms. Samara Bomfim Gomes Campos
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Maceió
2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

P372u Pedrosa, Caroline Maria Medeiros.

Uso de prebióticos, probióticos e transplante fecal na modulação da microbiota intestinal na obesidade / Caroline Maria Medeiros Pedrosa, Julia Maria Ferreira Pereira. – 2021.

39 f. : il.

Orientadora: Fabiana Andréa Moura.

Coorientadora: Samara Bomfim Gomes Campos.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) –
Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 31-39.

1. Obesidade. 2. Microbiota intestinal. 3. Prebióticos. 4. Probióticos. 5. Transplante de microbiota fecal. I. Pereira, Julia Maria Ferreira. II. Título.

CDU: 612.39: 612.33



Universidade Federal de Alagoas
Faculdade de Nutrição
Curso de Graduação em Nutrição

FOLHA DE APROVAÇÃO

JULIA MARIA FERREIRA PEREIRA
CAROLINE MARIA MEDEIROS PEDROSA

USO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E TRANSPLANTE FECAL NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Nutrição
da Universidade Federal de Alagoas
como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Nutrição.

Maceió, 05 de janeiro de 2021.

Banca examinadora

Fabiana Andréa Moura

Prof^a Dr^a Fabiana Andréa Moura

Glaucevane da Silva Guedes

Prof^a Dr^a Glaucevane da Silva Guedes

Raphaela Costa Ferreira

Prof^a Dr^a Raphaela Costa Ferreira

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, por nos ter dado saúde e disposição para a construção desse trabalho.

Aos nossos pais por todo apoio e esforço investido na nossa educação.

Aos nossos companheiros pela compreensão e incentivo.

À nossas orientadoras Fabiana Moura e Samara Bomfim, pela orientação e compreensão para elaboração deste estudo.

RESUMO

PEDROSA, C. M. M.; PEREIRA, J. M. F. **Uso de prebióticos, probióticos e transplante fecal na modulação da microbiota intestinal na obesidade.** 2021. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Nutrição) – Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

A obesidade é um problema de saúde pública e o Brasil vem mostrando uma crescente prevalência desta patologia. Dados mostram o aumento na prevalência de 11,8%, em 2006, para 20,3% em 2019. A obesidade e o excesso de peso são fatores de risco para uma série de condições crônicas, como câncer, diabetes e doenças cardíacas, que por sua vez são os principais responsáveis pelos gastos com saúde, invalidez e morte. Por ser uma doença multifatorial, pode ser influenciada pelo estilo de vida inadequado, desordens metabólicas e/ou hormonais, sofrendo influência de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal dos indivíduos. A partir das evidências que relacionam a microbiota com a gênese desta, seu tratamento a partir da modulação intestinal torna-se alvo de estudos como uma estratégia viável por meio da utilização de prebióticos, probióticos e transplante fecal. Este trabalho tem como objetivo descrever através de uma revisão narrativa da literatura o uso de prebióticos, probióticos e transplante fecal na modulação da microbiota intestinal de indivíduos obesos e/ou com excesso de peso. Os estudos mostram a contribuição dos prebióticos na redução do peso corporal, mas esse mecanismo ainda não está totalmente claro. Os probióticos podem regular o apetite e aumentar a saciedade, resultando assim em perda de peso corporal, porém esses resultados podem diferenciar-se para cada cepa e quantidade administrada, além do tempo de uso. Já o TFM, apesar de mostrar significativa melhora na sensibilidade à insulina, sendo esse, um benefício relevante para o tratamento de obesos, possui escassos benefícios na perda de peso corporal. Desta forma, ainda não há consenso na literatura sobre o melhor método de modulação da MI para tratamento da obesidade, sendo necessários mais estudos para definir qual deles apresenta a melhor eficácia, assim como o mecanismo exato pelo qual agem.

Palavras-chave: Bactérias. Sobrepeso. Inflamação. Disbiose. Citocinas.

ABSTRACT

PEDROSA, C. M. M.; PEREIRA, J. M. F. **Use of prebiotics, probiotics and fecal transplantation in the modulation of the intestinal microbiota in obesity.** 2021. 41 p. Course Conclusion Paper (Nutrition Graduation Course) – Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, 2021.

Obesity is a public health problem and Brazil has shown an increasing prevalence of this pathology. Data show an increase in prevalence from 11.8% in 2006 to 20.3% in 2019. Obesity and overweight are risk factors for a number of chronic conditions, such as cancer, diabetes and heart disease, which in turn, they are mainly responsible for health, disability and death expenses. Because it is a multifactorial disease, it can be influenced by an inadequate lifestyle, metabolic and / or hormonal disorders, suffering the influence of microorganisms that colonize the gastrointestinal tract of individuals. Based on the evidence that links the microbiota with its genesis, its treatment based on intestinal modulation becomes the target of studies as a viable strategy through the use of prebiotics, probiotics and fecal transplantation. This work aims to describe, through a narrative review of the literature, the use of prebiotics, probiotics and fecal transplantation in the modulation of the intestinal microbiota of obese and/or overweight individuals. Studies show the contribution of prebiotics in reducing body weight, but this mechanism is still not entirely clear. Probiotics can regulate appetite and increase satiety, thus resulting in weight loss, but these results may differ for each strain and quantity administered, in addition to the time of use. TFM, on the other hand, despite showing a significant improvement in insulin sensitivity, which is a relevant benefit for the treatment of obese people, has few benefits in the loss of body weight. Thus, there is still no consensus in the literature on the best method of IM modulation for the treatment of obesity, and further studies are needed to define which one has the best efficacy, as well as the exact mechanism by which they act.

Keywords: Bacteria. Overweight. Inflammation. Dysbiosis. Cytokines.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AgRP	Peptídeo relacionado ao gene relacionado a proteína agouti
DM2	Diabetes Mellitus 2
ERONS	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
FAO	Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação
FIAF	Fator adiposo induzido por jejum
FOS	Fruto-Oligossacarídeos
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GLP1	Peptídeo semelhante a glucagon 1
GOS	Galacto-Oligossacarídeos
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
IgA	Imunoglobulina A
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corporal
LPL	Lipoproteína lipase
LPS	Lipopolissacarídeo
MCP -1	Proteína quimioatraente de monócito
MI	Microbiota intestinal
OMS	Organização Mundial de Saúde
POMC	Pró-opiomelanocortina
PYY	Polipeptídeo YY
RI	Resistência à insulina
TGI	Trato Gastrointestinal
TMF	Transplante de microbiota fecal
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TLR4	Toll Like Receptor
Vigitel Telefônico	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
XOS	Xilo-Oligossacarídeos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 MÉTODOS	9
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
3.1 OBESIDADE	10
3.2 OBESIDADE E INFLAMAÇÃO DE BAIXO GRAU	11
3.3 OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL	13
3.4 TRATAMENTO DA OBESIDADE COM PREBIÓTICOS	17
3.5 TRATAMENTO DA OBESIDADE COM PROBIÓTICOS	20
3.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE COM TRANSPLANTE DA MICROBIOTA FECAL	25
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é uma doença causada pelo acúmulo anormal e excessivo de gordura no organismo e possui grande prevalência na população em todo o mundo. Dados da pesquisa “Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL)” mostraram o aumento na prevalência da obesidade de 11,8%, em 2006, para 20,3% em 2019 no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

A obesidade e o sobrepeso são fatores de risco para uma série de condições crônicas, como câncer, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, doença arterial aterosclerótica, que por sua vez são as principais responsáveis pelos gastos com saúde, invalidez e morte no mundo. O custo ou a carga de uma doença pode ser medido pelo impacto financeiro relacionado no sistema de saúde (custos diretos) e pela perda de produtividade e qualidade de vida (custos indiretos) para a sociedade e para os indivíduos. A obesidade representa um grande desafio para a saúde, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil (BAHIA et al., 2012; MORAES et al., 2014).

Por ser uma doença multifatorial, a obesidade é influenciada por vários fatores, como o estilo de vida inadequado, desordens metabólicas e/ou hormonais, perfil psicológico, fatores socioeconômicos e interações genéticas, além de sofrer influência de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal dos indivíduos (GHOSH et al., 2017; HRUBY; FRANK, 2015; RODRÍGUEZ et al., 2013; SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013). A esta colonização dá-se o nome de microbiota intestinal (MI), que é composta de aproximadamente 100 trilhões de microrganismos envolvendo mais de mil espécies em relação de simbiose com o organismo. A microbiota auxilia e contribui para o metabolismo de forma geral, exercendo importante função ao converter o alimento em nutrientes e energia (SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013).

Diversas evidências científicas relacionam a microbiota com a gênese da obesidade e apontam diferenças significativas na composição desta entre indivíduos obesos e eutróficos. A ingestão de nutrientes está intimamente ligada às espécies e metabolismo da microbiota intestinal e diferem de indivíduos com distúrbios metabólicos ou obesos, alterando a homeostase do mesmo (NIEUWDORP et al., 2014). Esta influência está associada principalmente com a presença de dois filos de bactérias: Bacteroidetese Firmicutes (PISTELLI; COSTA, 2010), com predomínio deste último em detrimento do primeiro, quando comparando a não obesos (SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013). A partir das evidências que relacionam a microbiota com a gênese da obesidade, seu tratamento a partir da modulação

intestinal torna-se alvo de investigações, sendo mediada através do uso de prebióticos, probióticos e/ou pelo transplante fecal. Estudos com modelos animais e humanos investigam seus potenciais benefícios e eficácias no tratamento da obesidade (SANTOS; RICCI, 2016).

Prebióticos são ingredientes alimentares que após fermentação promove mudanças na composição e/ou atividade de bactérias gastrointestinais, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro (GIBSON et al., 2004). Já os probióticos são definidos como microrganismos vivos que sendo administrados em quantidades adequadas, podem conferir benefícios à saúde de seu hospedeiro. Estudos mostram que além de modular a MI, os probióticos favorecem a perda de peso (CASTAÑEDO, 2018; RODRÍGUEZ et al., 2013).

Outra opção estudada para modulação da MI é o transplante da microbiota fecal, que consiste na realização de uma lavagem intestinal no receptor para que seja realizada uma transferência de material fecal do intestino de um doador saudável (SANTOS; RICCI, 2016). Estudos mostram que o transplante fecal pode ser utilizado para o tratamento de diversas patologias através da modulação da MI visando corrigir a disbiose presente em indivíduos doentes (BÄCKHED et al., 2007; VAISERMAN; KOLIADA; MAROTTA, 2017).

Desta forma, em virtude do crescente interesse da comunidade científica e de profissionais da saúde a respeito de tratamentos alternativos e eficazes para a obesidade, faz-se relevante a construção de um trabalho que sintetize de forma contextualizada e fundamentada as possíveis formas de modulação intestinal no tratamento desta patologia. Sendo assim, o presente trabalho descreve através de uma revisão narrativa o uso de prebióticos, probióticos e transplante fecal na modulação da MI de indivíduos obesos e/ou com sobrepeso.

2 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura de forma narrativa, com o período de coleta de dados de abril a junho de 2020. As pesquisas foram realizadas por dois revisores de maneira independente, que usaram as bases de dados usadas para a pesquisa foram SciELO, Lilacs, PubMed e Google Acadêmico.

A estratégia de busca incluiu a combinação dos descritores: “prebióticos”, “probióticos” e “transplante fecal”, associados entre si pelo operador booleano “OR” e associados pelo operador “AND” aos termos “obesidade” ou “sobrepeso” que por sua vez, foram associados entre si com o operador “OR” e os unitermos apenas em inglês. O Periódico Capes não foi utilizado para as buscas.

Foram incluídos artigos que abordam a relação entre MI e obesidade ou um dos possíveis tratamentos abordados neste trabalho e que estão nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, sendo o critério de exclusão apenas a data de publicação, no qual foram inclusos artigos disponíveis on-line na íntegra, publicados de 2010 a 2020.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 OBESIDADE

A obesidade é considerada um problema mundial de saúde pública, que continua a aumentar rapidamente. Atualmente, mais de 2 bilhões de pessoas no mundo estão acima do peso e mais de 670 milhões delas são obesas (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2019). É considerada uma patologia multifatorial, onde além de ser associada à ingestão excessiva de energia em comparação à necessidade do indivíduo, também é influenciada por fatores genéticos, fisiológicos, metabólicos, sociais e culturais. Essa condição promove o surgimento de outros agravos metabólicos e crônicos, como resistência à insulina (RI), diabetes, hipertensão arterial, disfunções cardiovasculares, dislipidemias, entre outras. Além disso, a presença de obesidade aumenta a chance de desenvolver distúrbios psicossociais, como depressão e/ou ansiedade (RODRÍGUEZ et al., 2013; SANTOS; RICCI, 2016).

O Brasil passou pelo processo de transição epidemiológica com mudança do perfil de doenças, onde anteriormente haviam maiores prevalências de desnutrição e atualmente ocorrem maiores prevalências de obesidade. Mais da metade da população encontra-se acima do peso e 18,9% estão obesos, sendo a maior prevalência desta em indivíduos com menor escolaridade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Há um ambiente obesogênico no qual a maioria das vezes não precisa se esforçar fisicamente para o trabalho e transporte, aliado a isso, existe uma maior disponibilidade de alimentos processados que são extremamente apetitosos e energéticos. Com isso, há uma necessidade crescente de desenvolver novas estratégias para o controle da obesidade (CHANG; RUAN; KAO, 2019).

Um dos parâmetros para se avaliar a presença de sobrepeso ou obesidade é o índice de massa corporal (IMC) que além de classificar o peso existente, também serve para avaliar o risco para a saúde e para complicações metabólicas. Ele é calculado segundo a fórmula “peso (kg)/ altura(m)²”. Quando seu resultado for maior ou igual a 25 kg/m², considera que a pessoa possui excesso de peso; se por sua vez, o resultado for igual ou maior que 30kg/m², a pessoa é classificada como obesa. Existe também a classificação de super-obesos para indivíduos com IMC \geq 55 kg/m². Já para indivíduos idosos não existe classificação de obesidade, tendo pontos de corte diferentes (BRAY, 1992; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Devido à sua complexidade, cada vez mais estudos são realizados acerca de sua fisiopatologia, sua atuação como fator de risco para outras doenças e tratamento. Estratégias terapêuticas destinadas a gerenciar a obesidade incluem intervenções no estilo de vida, terapias farmacológicas e cirurgia bariátrica (ZHANG et al., 2019). Modificações no padrão alimentar

e prática de exercícios físicos são consideradas as melhores estratégias para o tratamento da obesidade, sendo inclusive, a primeira linha de tratamento. O uso de medicamentos por sua vez, torna-se cada vez mais popular, sendo necessário cautela devido aos efeitos adversos. Também pode ser realizada a cirurgia bariátrica, que é a melhor forma de intervenção, no entanto, devido à complexidade de seu perioperatório e das potenciais complicações, como a formação de fístulas, hemorragias pós-operatórias, obstrução intestinal, deficiências nutricionais e ganho de peso, deve realizada apenas em grandes obesos (CHANG; RUAN; KAO, 2019; VIEIRA; ISER, 2018).

3.2 OBESIDADE E INFLAMAÇÃO DE BAIXO GRAU

Indivíduos obesos ou com sobrepeso possuem excesso de tecido adiposo, o qual não é apenas um tecido inerte armazenador de gordura, mas também um órgão dinâmico metabolicamente ativo, com função endócrina, capaz de sintetizar compostos biologicamente ativos que regulam a homeostase metabólica. Este tecido é constituído por adipócitos, pericitos, células sanguíneas, endoteliais, imunológicas, células precursoras adiposas, dentre outras. Além disso, o tecido adiposo produz substâncias denominadas adipocinas, tais como a leptina, adiponectina, resistina e algumas citocinas, como exemplo a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína quimio atraiante de monócito (MCP-1) (OTTAVIANI; MALAGOLI; FRANCESCHI., 2011; SAELY; GEIGER; DREXEL, 2012; TRZECIAK-RYCZEK et al., 2011).

Encontram-se dispostas no Quadro 1 as adipocinas e citocinas mais estudadas e de maior relevância, seguidas de suas características e relação com a obesidade.

Quadro1. Características de adipocinas e citocinas produzidas pelo tecido adiposo envolvidas na inflamação.

Autor (ano)	Substância	Ação	Local de expressão	Níveis em obesos
Arslan; Erdur; Aydin (2010)	IL-10	Regulação do sistema imune, inibindo citocinas ou adipocinas pró-inflamatórias por meio de contrarregulação negativa.	Macrófagos e linfócitos	Reduzido

Fjeldborg et al., (2014)	TNF- α	Participa no desenvolvimento da inflamação e indução de resistência à insulina.	Adipócitos	Elevado
Hu; Tan; Irwin (2015)	RESISTINA	Indução da expressão de citocinas inflamatórias no tecido adiposo e nas células mononucleares do sangue periférico.	Adipócitos	Elevado
Kim et al. (2007) Lacerda; Malheiros; Abreu (2016)	LEPTINA	Modulação do apetite e saciedade; Ação sensibilizadora da insulina; Mecanismos neuroendócrinos (resistência a ação da leptina); Produção de citocinas, adesão e fagocitose em macrófagos; Aumento da competência imunológica.	Adipócitos, epitélio gástrico, músculo, placenta e sistema nervoso central	Elevado
Liaw; Peplow (2016)	ADIPONECTINA	Regulação do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos; Regulação do mecanismo central da fome e do gasto energético; Anti-inflamatório tecidual.	Adipócitos	Reduzido
You et al., (2014)	IL-6	Efeito pró-inflamatório; Inibição da lipoproteína lipase (LPL) e aumento na liberação de ácidos graxos livres e glicerol.	Adipócitos, monócitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais	Elevado

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina-6; IL-10: interleucina-10.

Na presença do balanço energético positivo, o excedente de energia se acumula no tecido adiposo subcutâneo, que aumenta em quantidade devido à hiperplasia das suas células, que é à proliferação e diferenciação dos pré-adipócitos. Quando o limite de armazenamento do tecido adiposo subcutâneo é excedido ou ele é incapaz de armazenar adequadamente o excesso de energia, aumentam os depósitos de gordura visceral, que apresentam menor capacidade

adipogênica, crescem por hipertrofia, ou seja, aumentam o tamanho dos adipócitos. Desta forma em condições de obesidade, o aumento devido à hiperplasia e principalmente à hipertrofia de adipócitos têm sido associados à desregulação do tecido adiposo, que leva a uma remodelação de sua estrutura e subsequente inflamação com repercussões locais e sistêmicas (IZAOLA et al., 2015).

O excesso de ácidos graxos armazenados nos adipócitos de pessoas obesas exacerba processos oxidativos como a lipoperoxidação, caracterizada por uma reação em cadeia dos ácidos graxos poliinsaturados das membranas celulares. Isso ocorre durante a hiperplasia e a hipertrofia de adipócitos, aumentando os níveis de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs). Conseqüentemente, inúmeras células imunes como macrófagos, são recrutadas da periferia para o tecido adiposo, iniciando um processo inflamatório local, caracterizado pela elevação nos níveis de TNF- α e leptina, assim como a redução de IL-10 e adiponectina, que são anti-inflamatórias. Os macrófagos podem sofrer translocação na corrente sanguínea, iniciando a inflamação do tecido adiposo branco ou visceral em pessoas com obesidade abdominal, sendo um dos primeiros mecanismos envolvidos no aparecimento de inflamação sistêmica de baixo grau em obesos (FRANÇA et al., 2013; MURANO et al., 2008; RODRÍGUEZ, 2018; SILVA-JUNIOR et al., 2017).

Adipocinas como a leptina, também participam do processo inflamatório e da resistência à insulina em obesos. Esses indivíduos possuem altas concentrações de leptina, o que está relacionado ao aumento de tecido adiposo. Quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maior o nível circulante de tal adipocina. Em condições normais esses níveis elevados diminuiriam o apetite e aumentariam o gasto energético. Porém, há um aumento da resistência periférica à leptina em indivíduos obesos (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORREA, 2015).

3.3 OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL

O intestino humano contém uma grande variedade de microrganismos, o conjunto sendo denominado como MI, sendo composta por bactérias, vírus, fungos, parasitas e arqueas. Estes microrganismos colonizam o intestino logo após o nascimento, que é constituído por microbiota nativa e de transição temporária. As bactérias são encontradas em maior quantidade e diversidade, existindo três principais grandes famílias: *Firmicutes* (Gram-positivas), *Bacteroidetes* (Gram-negativas) e *Actinobacteria* (Gram-positivas). *Firmicutes* são a família que se encontra em maior proporção e inclui mais de 200 gêneros, sendo os mais importantes

Mycoplasma, *Bacillus* e *Clostridium* (FARÍAS, SILVA, ROZOWSKI, 2011; PAIXÃO, CASTRO, 2016).

O desenvolvimento e estabelecimento da microbiota são influenciados por múltiplos fatores, como tipo de parto, aleitamento materno ou artificial, o ambiente, introdução alimentar, uso de antibióticos, sistema imune e características genéticas. A microflora da criança que nasce por parto vaginal é composta inicialmente pelos microrganismos da microbiota vaginal e da região perianal materna. Já a criança que nasce de cesariana, o meio ambiente é a fonte primária de contaminação. Só em torno dos 2 anos de idade que a MI da criança torna-se estável (ANDRADE, 2010). Porém, alguns estudos desafiam a visão tradicional da aquisição da microbiota humana, propondo que nem o feto, nem a placenta, nem o líquido amniótico são estéreis, e que a aquisição e a colonização do trato gastrointestinal humano podem começar ainda no ambiente intrauterino devido à presença de lactobacilos e bifidobactérias na placenta materna, apesar da necessidade de mais estudos acerca dessa temática (COLLADO et al., 2016; PEREZ-MUÑOZ et al., 2017).

A maioria dos microrganismos que colonizam o intestino é encontrada no cólon. Evidências demonstram que os residentes habituais do intestino (microrganismos comensais) estão longe de serem apenas habitantes passivos do trato gastrointestinal (TGI), mas interagem com seu hospedeiro de forma bastante intrincada. Eles são capazes de modular os efeitos de bactérias potencialmente nocivas, causar impacto no TGI, na digestão, no metabolismo e no sistema imunológico do hospedeiro, e até influenciar além do intestino (BINNS, 2013).

Diversas funções são atribuídas a MI, com maior destaque as de proteção anti-infecciosa que fornecem resistência à colonização por microrganismos exógenos; a função imunomoduladora, que possibilita a ativação das defesas imunológicas; e, por fim, a contribuição nutricional resultante das interações locais e dos metabólitos produzidos, oferecendo fontes energéticas e de vitaminas (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Desta forma as bactérias colônicas continuam a digestão de alguns carboidratos complexos que resistiram à atividade digestiva prévia. Vários nutrientes são formados pela síntese bacteriana e ficam disponíveis para a absorção, como por exemplo, as vitaminas K, B12, B1 e B2 (SANTOS; RICCI, 2016).

Uma MI saudável forma uma barreira contra microrganismos invasores, potencializando os mecanismos de defesa do hospedeiro contra os patógenos, melhorando a imunidade intestinal pela aderência à mucosa e estimulando a resposta imune local (SANTOS; RICCI, 2016). A homeostase entre as bactérias residentes da MI, classificadas em Gram-

negativas e Gram-positivas, oferece estabilidade para a população microbiana do TGI. A principal diferença entre esses dois tipos é que a parede celular nas bactérias Gram-negativas possui maior quantidade de aminoácidos e de lipídeos. Sua fração de lipopolissacarídeo (LPS) externa determina sua toxigenicidade e antigenicidade. Já as bactérias Gram-positivas possuem como porção externa característica os ácidos teicoicos, que lhes confere maior aderência (GUARNER, 2007; NOGUEIRA; MIGUEL, 2013).

A população microbiana desregulada causa uma maior capacidade de retirar energia da dieta, pela fermentação de carboidratos que foram mal absorvidos ou que são resistentes a digestão, ajudando a digerir as fibras consumidas em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): butirato, acetato, lactato e propionato e gases. Pode ainda favorecer um estado inflamatório crônico subclínico, devido à disbiose, condição em que há desequilíbrio entre os microrganismos patogênicos com os probióticos, causando alterações na permeabilidade intestinal (RODRÍGUEZ et al., 2013; SANTOS; RICCI, 2016; SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013).

A microbiota disbiótica apresenta diversidade e estabilidade reduzidas, devido à alteração na permeabilidade intestinal, com níveis aumentados de bactérias Gram-negativas, e consequentemente de LPS, que geram a endotoxemia metabólica, caracterizada pelo aumento da inflamação causada pela presença de toxinas e que por sua vez aumentam as citocinas pró-inflamatórias, dando início a uma inflamação de baixo grau, associada à obesidade e diabetes tipo 2 (SHEN; OBIN; ZHAO, 2013). Os LPS são produtos que compõem a parede celular de bactérias Gram-negativas e quando há disbiose, ficam em grande quantidade no lúmen e são transportados para o intestino por um mecanismo que depende de receptores do tipo Toll-like receptor-4 (TLR-4), que comanda um mecanismo alternativo para a absorção do LPS através das microvilosidades intestinais, sendo responsável por sua regulação (SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013).

Quando o LPS se liga ao receptor TLR-4 inicia uma cascata inflamatória com a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alpha (TNF- α). Por sua vez, transportada para outros tecidos por quilomícrons sintetizados a partir de uma dieta rica em gordura, a enzima lipase lipoproteica (LPL), enzima que hidrolisa triglicerídeos (TG) e estimula seu armazenamento nos adipócitos, produção de citocinas inflamatórias e promove a endotoxemia metabólica (HORNEF et al., 2002; NEAL et al., 2006; SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013).

Cani e colaboradores (2007) induziram a endotoxemia em roedores através da infusão subcutânea de LPS e identificaram elevação da glicemia de jejum, insulinemia, peso corporal,

do fígado e tecido adiposo de forma semelhante aos animais que ingeriram dieta hiperlipídica. Esses resultados indicam que a endotoxemia altera a condição inflamatória relacionando-se ao ganho de peso e diabetes.

O Fator Adiposo Induzido por Jejum (FIAF) é um inibidor de LPL, produzido pelo intestino, fígado e tecido adiposo, e quando suprimido pela ação da MI causa aumento da atividade da LPL, que determina a maior absorção de ácidos graxos e acúmulo de TG nos adipócitos. Desta forma sua supressão é uma condição que vem sendo avaliada por causar aumento da atividade da LPL e conseqüentemente maior armazenamento de lipídios no tecido adiposo e/ou o transporte para a musculatura esquelética (MORAES et al., 2014; SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013). Diante de sua importância e relação direta com a obesidade, a MI é hoje uma linha de investigação para tratamento da obesidade como importante fator para promoção da perda de peso. Estudos feitos com transferência de MI entre ratos evidenciaram sua associação com a obesidade. Ratos magros que receberam MI de ratos obesos apresentaram maior extração de calorias da dieta, além de resistência à insulina e maior ganho de peso, sendo maior o ganho de gordura (LLORENS-FOLGADO; FERNÁNDEZ-RIUS, 2017).

Estudos feitos a partir do sequenciamento de DNA de nova geração revelou que indivíduos obesos e magros apresentavam diferentes composições da MI, e certas espécies de microrganismos estiveram significativamente associadas a cada grupo (KASAI et al., 2015). Castaner e colaboradores (2018) mostraram associação da obesidade em humanos com as espécies de microrganismos do filo Firmicutes: *Blautia hydrogenotrophica*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* e *R. obeum*. Esses autores indicaram ainda maior proporção das espécies do filo Bacteroidetes: *Bacteroides faecichinchillae* e *Bacteroides thetaiotaomicron*; e os Firmicutes *B. wexlerae*, *Clostridium bolteae* e *Flavonifractor plautii*, em indivíduos magros.

Um estudo realizado com cento e cinquenta gêmeos humanos afirma que ao invés da proporção entre os filios bacterianos, a obesidade está associada à redução da diversidade bacteriana intestinal, abundância do filo Bacteroidetes, e a níveis elevados de butirato e propionato, como também de aminoácidos de cadeia ramificada no soro sanguíneo (RIDAURA et al., 2013).

Perante o exposto em relação à MI e obesidade, torna-se cada vez mais clara a necessidade de estratégias de manejo para sua modulação com o objetivo de contribuir para tratamento da obesidade e disbiose intestinal. Dentre os instrumentos para modulação da MI, os prebióticos, probióticos e transplante fecal vêm sendo estudados com resultados promissores a obesidade.

3.4 TRATAMENTO DA OBESIDADE COM PREBIÓTICOS

Na década de 1980 descobriu-se que alguns componentes da dieta poderiam favorecer o crescimento de algumas cepas de bactérias presentes no cólon que estão associadas a benefícios para a saúde do hospedeiro. Posteriormente o termo “prebiótico” foi aceito para se referir a esse componente alimentar (JANSSEN; KERSTEN, 2020; SLAVIN, 2013).

Segundo Gibson et al. (2004) denomina-se prebiótico o ingrediente alimentar que após fermentação promove mudanças na composição e/ou atividade de bactérias gastrointestinais, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro. Presentes em alguns alimentos, como cereais e laticínios, favorece o crescimento dos microrganismos probióticos frente aos patogênicos, tornando possível que os microrganismos probióticos sintetizem ácidos graxos, vitaminas e fortaleçam o sistema imunológico através de sua ação na diminuição da população de bactérias patogênicas pelo estímulo imune através da mucosa e o aumento da proporção de bactérias benéficas (ENDERS; ENDERS; JANINI, 2015; SOARES, 2019; PAIXÃO; CASTRO, 2016; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, 2017). Dentre as substâncias prebióticas destacam-se os fruto-oligossacarídeos (FOS), os galacto-oligossacarídeos (GOS), a inulina, a polidextrose, xilo-oligossacarídeos (XOS), fosfo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, lactulose, pectina, oligossacarídeos do leite materno, dentre outros (GIBSON et al., 2004; SOUZA et al., 2020; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, 2017).

De maneira geral os prebióticos são encontrados nos alimentos de origem vegetal como as verduras e frutas, como chicória, alho, aspargo, cebola, tomate, trigo, alcachofra, centeio, cevada e banana. A orientação diária é do consumo de 5 a 15g/dia (DAMIÃO, 2014).

FOS e GOS podem ser encontrados naturalmente em alimentos como cereais, agave e leite. Entretanto, a maior parte dos alimentos contêm pequenas quantidades, por isso adotou-se a iniciativa de adicionar prebióticos nesses alimentos ou em suplementos e também, produzi-los sinteticamente para que se atinjam os níveis em que eles podem exercer seus efeitos. Muitos prebióticos se enquadram também na definição nutricional e regulatória de fibra alimentar e são rotulados como componentes dessa categoria. Eles compartilham com as fibras alimentares as propriedades de resistência à digestão e, para algumas fibras, a fermentabilidade. Porém, os prebióticos diferenciam-se das fibras alimentares na sua fermentação e principalmente no resultado desse processo (BINNS, 2013).

Quando fermentados pelas bactérias colônicas, os prebióticos produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como propionato, butirato e acetato, que contribuem na geração de energia para o cólon e células epiteliais. A produção desses metabólitos inibe o crescimento das células patogênicas, por meio da redução do pH colônico, resultando no aumento de microrganismos pertencente ao filo Firmicutes (DAMIÃO,2014; SALONEN; DE VOS, 2014).

A melhora no crescimento da microbiota endógena deve-se ao fato de, possivelmente, os prebióticos estimularem o crescimento de probióticos, quando administrados simultaneamente, compartilhando muitos mecanismos de ação comuns, mediados pelo impacto dos microrganismos sobre o hospedeiro (BINNS, 2013; GIBSON et al., 2004).

Os mecanismos exatos de como os prebióticos auxiliam na redução do peso corporal ainda não está totalmente claro, porém acredita-se que a MI participa da degradação do FOS, resultando na produção de AGCC. Dentre esses, o acetato é o produto final da fermentação do FOS, que participa na regulação da homeostase energética de forma direta, quando o acetato se liga diretamente no sistema nervoso central estimulando ou inibindo a expressão de neuropeptídeos anorexígenos ou orexígenos como pro-opiomelanocortina (POMC) e peptídeo relacionado ao gene relacionado a proteína agouti (AgRP) promovendo redução do apetite, conseqüentemente com impacto na redução do peso corporal. De forma indireta, o acetato se liga e ativa o receptor acoplado a proteína GRP43, estimulando as células L enteroendócrinas a aumentar a expressão dos hormônios Polipeptídeo YY (PYY) e Peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP1), que promovem a supressão do glucagon, o esvaziamento gástrico, resultando na diminuição da ingestão alimentar (CANI; DELZENNE, 2009; FROST et al., 2014).

No que se refere à utilização dos prebióticos no tratamento da obesidade e manipulação da MI, a revisão sistemática de Llorens-Folgado e Fernández-Rius (2017), faz um compilado sobre a etiologia da obesidade e diabetes tipo 2 em uma comunidade indígena, além de formas de modulação da MI. O estudo demonstra que, de forma geral, os prebióticos são a segunda forma de modulação mais utilizada, perdendo apenas para os probióticos, apresentando também o transplante fecal como possibilidade terapêutica.

Everard et al. (2011) observaram a capacidade da oligofrutose melhorar a ação da leptina, quando administrada em camundongos com obesidade genética ob/ob^{-/-}. Esse tipo de camundongo não produz leptina, devido a mutações em genes responsáveis pela sua produção, desenvolvendo hiperfagia e obesidade. Nesse estudo, houve maior perda de peso e menor ingestão alimentar no grupo suplementado com prebiótico quando comparado ao grupo controle.

Em um estudo realizado em roedores por Souza et al. (2020), com duração de sessenta dias, randomizados em grupos controle (dieta hipocalórica) e dois grupos de tratamento (dieta hipocalórica + polidextrose em concentrações diferentes), foi observado que os grupos suplementados com a fibra prebiótica tiveram redução do IMC, menor ganho de peso e circunferência abdominal, assim como melhores índices de adiposidade e gordura hepática. Estes foram analisadas pelo método de Folch, Lees e Stanley (1957). Em relação aos exames laboratoriais, a fração HDL foi maior nos suplementados. Quanto aos níveis glicêmicos houve redução nos animais suplementados (SOUZA et al., 2020).

Lakshminarayanan e colaboradores (2013) destacam que as bifidobactérias fermentam com eficiência a inulina, trazendo aos probióticos uma vantagem na competição por nutrientes, suprimindo assim o crescimento de patógenos e a sua adesão às células epiteliais intestinais.

Em um ensaio clínico randomizado triplo cego realizado no Brasil com 12 indivíduos adultos obesos, foi realizada durante trinta dias a suplementação de 12 gramas de FOS ou de FOS com *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *L. rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* HN019, *L. rhamnosus* HN001 2x10⁹ Unidades formadoras de colônias (UFC), avaliando os efeitos nos parâmetros metabólicos destes indivíduos, a qual resultou na redução do peso corporal, IMC e circunferência da cintura em indivíduos suplementados. O efeito da suplementação de FOS na redução do peso corporal pode ser mediado pela MI. O mecanismo ainda não está totalmente claro, mas acredita-se que a MI participa na degradação do FOS, resultando na produção de AGCC, dentre esses o acetato, que é o produto da fermentação do FOS (MANUEL, 2017; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, 2011).

No entanto, as intervenções não são unânimes no que se refere a seu efeito. No estudo conduzido por Tovar e colaboradores (2012), não foi observada redução no IMC, avaliado por meio de um ensaio clínico randomizado controlado com duração de três meses, com cento e quarenta e quatro mulheres mexicanas obesas (18-50 anos) com $IMC \geq 25$ kg/m², que foram alocadas em grupos com substituição parcial de refeição 2 vezes ao dia (almoço e jantar), juntamente com suplementação de inulina ou não. O estudo não especificou no que consistiu a substituição, apenas informou que ela foi elaborada por um laboratório farmacêutico, sendo adequada em nutrientes (vitaminas e minerais). Em todos os grupos houve uma dieta de baixa caloria. Eles observaram que em todos os grupos houve redução significativa do peso, do IMC, da circunferência da cintura e do quadril, desta forma foi concluído que a substituição das refeições com ou sem a suplementação de inulina, não teve efeito adicional na redução de peso, do IMC ou perda de gordura.

Concomitante aos resultados do estudo anterior, um estudo duplo-cego controlado por placebo, em trinta mulheres obesas, com a suplementação ou não de inulina (grupo intervenção e grupo placebo) por três meses, onde foi coletado sangue, fezes e urina no início e final do tratamento, assim como aferição do IMC. Percebeu-se que embora a suplementação do prebiótico tenha mostrado resultado promissor na composição da MI, não houve alteração significativa do IMC, da homeostase de glicose ou de lipídeos. O resultado promissor observado na mudança da MI das participantes deveu-se ao aumento de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii* no grupo suplementado com inulina, mas não no placebo. Ambas as bactérias se correlacionaram negativamente com os níveis séricos de LPS. Além disso, houve redução dos *Bacteroidetes intestinalis*, *B. vulgatus* e *Propionibacterium*, o que esteve associado a uma leve redução da massa adiposa (DEWULFET et al., 2013).

Diante do que foi abordado, os prebióticos têm se mostrado promissores como estratégia para auxiliar no tratamento da obesidade e de suas comorbidades na maioria dos estudos, porém as evidências ainda são limitadas para sua prescrição como método terapêutico (isolado ou combinado) na redução de peso em indivíduos obesos. Para isso faz-se necessário mais estudos em humanos para se conhecer melhor os mecanismos e benefícios dos prebióticos na obesidade.

3.5 TRATAMENTO DA OBESIDADE COM PROBIÓTICOS

O termo "probióticos" foi definido pela primeira vez em 1965 por Lilly e Stillwelly, como fatores de origem microbiana que estimulam a proliferação de outros organismos. Posteriormente em 1989, Roy Fuller destacou o fato de que, para ser considerado um probiótico, o microrganismo precisava estar presente em um estado viável e introduziu a ideia de seu efeito benéfico no hospedeiro (VENTAS, 2019).

Posteriormente outras definições foram propostas, porém a definição mais recomendada é a da OMS e Organização de Agricultura e Alimentos (FAO) como "microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefício à saúde do hospedeiro" (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Dentre os tipos de microrganismos mais utilizados como probióticos, as bactérias lácticas e as bifidobactérias têm maior destaque, porém bactérias como *Escherichia coli* e *Bacillus cereus*, além de leveduras como *Saccharomyces cerevisiae*, também são utilizadas para essa finalidade. As bactérias lácticas incluem bacilos ou cocos Gram-positivos, cuja característica comum é a de serem produtores de ácido láctico como o principal produto final

do seu metabolismo. Já o gênero *Bifidobacterium* não é filogeneticamente relacionado às bactérias do ácido lático, mas compartilha com elas várias propriedades fisiológicas, bioquímicas e ecológicas (OLVEIRA; GONZÁLEZ-MOLERO, 2016).

Segundo Castañedo (2018), devido à diversidade de cepas probióticas que possuem o TGI como alvo, existe também uma diversidade de benefícios à saúde, como: redução da colonização de patógenos, síntese de vitaminas (vitamina K, vitamina B12, piridoxina, biotina, ácido fólico, ácido nicotínico e tiamina), melhoria do trânsito intestinal, melhora da intolerância à lactose, redução da distensão abdominal, efeitos imunomoduladores e vários outros. O autor ressalta que em alguns casos, esses benefícios só são alcançados quando estes chegam à área alvo e em quantidades suficientes.

Nesse contexto, as cepas de bactérias mais utilizadas e estudadas na suplementação para a perda de peso são: *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. gasseri*, *Bifidobacterium lactis* e *B. animalis* (GOMES et al., 2017).

É importante frisar que os probióticos incluem leveduras e bactérias muito diferentes umas das outras, algumas ligadas à mucosa e outras que habitam o lúmen intestinal, tendo assim efeitos fisiológicos distintos. No lúmen, causam fermentação de substratos não absorvíveis ou mal absorvidos, modulam a produção de gases, favorecem a desconjugação de sais biliares, além de atuar na acidificação de ácidos graxos de cadeia curta e aumentar o trânsito intestinal. Na mucosa, são bactericidas, apresentam efeito barreira, inativam toxinas, diminuem a inflamação e estimulam o sistema imunológico, ativando as frações complemento (CD) e Imunoglobulina A (IgA) (NOVA et al., 2007). Uma das suas principais ações é inibir a colonização intestinal por bactérias patogênicas, redução da disbiose e a translocação de microrganismos patogênicos. Destaca-se o estímulo ao sistema imune, que ocorre por meio do aumento dos níveis de anticorpos e da ativação dos macrófagos, proliferação de células T e a produção do interferon, citocina que produz resistência antiviral em células saudáveis (AMAR et al., 2011).

Probióticos também regulam o apetite e aumentam a saciedade, através da modulação do eixo cérebro-intestino, aumentando a produção de neurotransmissores, especialmente ácido gama-aminobutírico (GABA) e serotonina (MORETTI, 2019).

Nesse contexto, tem-se estudado a modulação da MI através dos probióticos, como alternativa terapêutica no tratamento da obesidade, tendo-se como base alguns estudos, dispostos no Quadro 2 sobre essa temática.

Quadro 2. Características dos estudos com probióticos incluídos na presente revisão.

Autor (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Tempo de estudo (semanas)	Resultados
Cano et al. (2013)	Experimental	24 camundongos obesos	<i>Bifidobacterium CECT 7765</i> 1 x 10 ⁷ UFC/mL	7	↓ do peso corporal; ↓ dos níveis de CT, TG, glicose plasmáticos e leptina; ↓ dos marcadores pró- inflamatórios IL-6 e MCP-1
Everard et al. (2014)	Experimental	15 camundongos obesos	<i>Saccharomyces boulardii</i> 120 mg suspenso em solução salina.	4	↓ gordura corporal e inflamação sistêmica
Gomes (2014)	Ensaio clínico controlado	43 adultos com sobrepeso	<i>L. acidophiluse casei</i> ; <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>B. bifidum e lactis</i> 2 x 10 ¹⁰ UFC	8	↓ da circunferência da cintura; ↓ da massa corporal; ↓ do LDL
Gomes (2017)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado	43 adultos obesos	<i>L. acidophilus LA-14 e L. casei LC-11</i> , <i>Lactococcus lactis LL-23</i> , <i>B. bifidum BB-06 e B. lactis BL-4</i> 2 x 10 ¹⁰ UFC/ dia	8	↓ circunferência da cintura; ↑ da atividade antioxidante
HU et al. (2013)	Experimental	32 camundongos obesos	<i>L. plantarum NS5 + L. delbrueckii subsp. bulgaricus NS12</i> 10 ⁸ UFC/mL	6	↓ do peso corporal e do peso hepático, dos níveis de CT, LDL-c, TG e glicose; ↑ da proporção de Bacteroidetes

Jung et al. (2013)	Ensaio clínico controlado	62 adultos obesos	<i>L. gasseri</i> BNR17 10 ¹⁰ UFC	12	↓ da circunferência da cintura, quadril e peso corporal
Jung et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado	95 adultos obesos	<i>L. Curvatus</i> HY7601 + <i>L. plantarum</i> KY10322 2,5 × 10 ⁹ UFC de cada cepa.	12	↓ peso, gordura, circunferência abdominal
Kadooka et al. (2010)	Ensaio clínico controlado	87 adultos com sobrepeso ou obesidade	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT 2055 5 x 10 ¹⁰ UFC/100g de leite fermentado.	12	↓ da gordura visceral e subcutânea, peso, circunferência da cintura e quadril, além do IMC
Kim et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado	66 adultos com excesso de peso, sem comorbidades	<i>L. curvatus</i> HY7601 + <i>L. plantarum</i> KY1032 2.5 x 10 ⁹ UFC	12	↓ peso, IMC, percentual de gordura e massa gorda
Kim et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado	90 adultos obesos	<i>L. gasseri</i> BNR17109 10 ⁹ UFC/dia (considerada baixa dose) ou 10 ¹⁰ UFC/ dia (considerada alta dose) 2/duas vezes por dia	12	↓ tecido adiposo visceral
Lorenzo et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado	48 adultos obesos	<i>S. thermophilus</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> , <i>S. Termophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. delbrueckii</i> spp. <i>Bulgaricus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>Lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L.</i>	3	↓ peso, IMC e melhora dos parâmetros psicopatológicos

			<i>plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> 1.5 X10 ¹⁰ UFC de cada cepa		
Park et al. (2013)	Experimental	36 camundongos obesos e não obesos	<i>L. curvatus</i> <i>HY7601</i> + <i>L. plantarum</i> <i>KY1032</i> . 5 x 10 ⁹ /dia	10	↓ peso, gordura corporal, CT, leptina e insulina
Sharafedinov et al. (2013)	Ensaio clínico controlado	30 adultos hipertensos e com obesidade grau II	<i>L. plantarum</i> 1.5 x 10 ¹¹ UFC/g antes de fermentação.	3	Maior perda de peso corporal; ↓ de IMC; ↓ de TG plasmático

↓: redução; ↑: aumento; CT: colesterol total; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos-1; IMC: índice de massa corporal; N: população; TG: triglicérido.

Os resultados de diversos estudos, tanto em modelo animal como em humanos, mostram que cepas probióticas podem melhorar fatores relacionados à obesidade. Dentre os benefícios apontados, observam-se redução de peso, do IMC, do percentual de gordura, diminuição da circunferência da cintura, além da redução do colesterol e dos níveis de TG. No entanto, os efeitos obtidos ainda são heterogêneos (SOARES, 2019).

A redução do colesterol pelas cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* ocorre provavelmente pela desconjugação de ácidos biliares. Isso poderia reduzir o colesterol sérico, elevando seu uso na síntese de novos ácidos biliares ou reduzindo a solubilidade do colesterol, conseqüentemente, sua absorção intestinal pela via do receptor de lipoproteína de baixa densidade no fígado (BEGLEY; HILL; GAHAN, 2006). Outro possível mecanismo pode ser a inibição da síntese hepática de colesterol e/ou redistribuição do colesterol do plasma para o fígado pela ação de AGCC (BÄCKHED et al., 2007).

A redução da circunferência da cintura também foi relatada na maioria dos estudos, dado relevante considerando a utilidade dessa como indicador da distribuição de gordura visceral e subcutânea, associada ao perfil lipídico aterogênico (DOURMASHKIN et al., 2005; LU et al., 2010).

O efeito dos probióticos na redução da gordura corporal pode estar relacionado à produção de AGCC pelas bactérias intestinais (LEE et al., 2007). A maior concentração destes

aumenta a produção de GLP-125 e do FIAF, evitando a lipogênese pela inibição da lipase lipoproteica (ARONSSON et al., 2010; KONDO et al., 2010).

Em relação aos sintomas adversos, apenas no estudo de JUNG et al. (2013), uma pessoa do grupo suplementado relatou diarreia. Nos demais estudos citados nesse tópico, não houveram relatos de efeitos adversos.

Apesar dos estudos apresentarem resultados positivos com relação ao uso de probióticos na obesidade, alguns pontos ainda não são consensuais, como a dosagem ideal das cepas, que variou de 1×10^7 UFC até 1.5×10^{11} , mostrando que de fato, não há um consenso em relação as doses. Outros pontos não consensuais são o período de tratamento, população avaliada e as formas de administração. Sendo assim são necessários mais estudos com maior rigor metodológico para que então possa se estabelecer novas condutas na prática clínica.

3.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE COM TRANSPLANTE DA MICROBIOTA FECAL

O transplante de microbiota fecal (TMF) não é uma técnica nova. A sua primeira aplicação na medicina moderna remete ao ano de 1958, e consiste em transplantar as bactérias comensais, derivadas de amostras de fezes de um indivíduo saudável para o intestino de um indivíduo doente, com o objetivo de repor a MI e, deste modo, corrigir a disbiose subjacente, a fim de curar a doença. Esta técnica pode ser comparada a um probiótico comercial, uma vez que as próprias bactérias são introduzidas no intestino do indivíduo. A diferença está na diversidade de espécies deste probiótico natural, que varia de doador para doador (BARNES; PARK, 2017).

Para a realização da escolha do doador para o transplante, a escolha preferencial é o cônjuge do receptor ou um parente próximo, caso não encontre compatibilidade dentre esses, faz-se a escolha por um doador não-aparentado. Os critérios para escolha consistem em pesquisa por patógenos em sangue, fezes e aplicação de questionário de triagem que apresentam informações de comportamentos de alto risco, realização de tatuagem ou piercing recentes, uso de drogas ilícitas, múltiplos parceiros sexuais, pessoas com viagens recentes para áreas com alto risco de infecções entéricas ou incidência de bactérias resistentes (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

O processo ocorre da seguinte forma: o doador defeca e o material é guardado num recipiente plástico e deve ser utilizado em até seis horas, ou congelado para posterior análise. A cada 100g de fezes é usado 500 mL de soro fisiológico. Para deixar a mistura bem líquida,

este pode ser filtrado ou centrifugado. Enquanto isso, os pacientes que receberão o transplante passam por uma lavagem intestinal para eliminar a sua MI. A infusão das fezes pode ser por via superior, utilizando uma sonda nasogástrica (que entra pela cavidade nasal) ou um endoscópio (pela boca). Ambas passam direto pelo estômago e chegam ao jejuno, onde o líquido é despejado. Ou a infusão pode ocorrer pelos ânus, através da colonoscopia. O procedimento dura aproximadamente 15 minutos (SANTOS; RICCI, 2016).

A realização de um transplante fecal é amplamente indicada principalmente para infecção recorrente por *Clostridium difficile*, porém estudos mostram a possibilidade de tratar outros tipos de patologias, como por exemplo, as doenças inflamatórias intestinais, obesidade, síndrome do intestino irritável, anorexia nervosa, alergias alimentares, doenças autoimunes e também doenças neurodegenerativas e de neurodesenvolvimento (BORODY; PARAMSOTHY; AGRAWAL, 2013).

O TMF é considerado um procedimento mais radical para restaurar a MI quando comparado ao uso de prébióticos e probióticos. Porém, é considerado mais completo devido à grande quantidade de microrganismos, podendo fornecer uma estratégia terapêutica promissora para prevenir diversas patologias (VAISERMAN; KOLIADA; MAROTTA, 2017), sendo também sugerido como uma nova ferramenta de modulação da MI que pode levar a efeitos benéficos na obesidade.

Encontra-se abaixo, no Quadro 3, um resumo dos estudos que abordam o TMF e seus respectivos resultados.

Quadro 3. Características dos estudos com transplante de microbiota fecal incluídos na presente revisão.

Autor (ano)	Tipo estudo	Amostra	Intervenção	Tempo de estudo	Resultados
Kootte et al. (2017)	Duplo cego randomizado controlado	38 homens com SM	Transplante autólogo ou alogênico (doadores magros)	6 e 18 semanas	Melhora na sensibilidade à insulina

Ridaura et al. (2013)	Caso controle	8 gêmeos dizigóticos e 3-4 camundongos gnotobióticos C57BL/6J.	Transplante alogênico de doador humano obeso ou magro	15 dias	↑ maior da adiposidade no grupo transplantado com a microbiota do doador humano obeso; Após coenjaumento dos transplantados, ↓ do aumento da adiposidade e da massa corporal.
Vrieze et al. (2012)	Duplo cego randomizado	18 homens com SM	Transplante autólogo ou alogênico (doadores magros)	6 semanas	Melhora na sensibilidade a insulina (grupo alogênico); ↑ na diversidade bacteriana; ↑ na produção de butirato;

↓: redução; ↑: aumento; SM: síndrome metabólica.

Kootte e colaboradores (2017), estudaram os efeitos provenientes do TMF alogênico (dado por outro indivíduo) de doador eutrófico e do transplante autólogo, ou seja, o material transplantado sendo do próprio receptor, em 38 homens com síndrome metabólica. Eles observaram melhora na sensibilidade à insulina, acompanhada de uma pequena, mas significativa diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c) após 6 semanas. Observaram também um efeito transitório associado a alterações na composição da microbiota e metabólitos plasmáticos em jejum. Sendo assim, concluíram que os efeitos benéficos no metabolismo da glicose, decorrentes do TMF de doador magro para receptor obeso, estão associados a alterações na MI e nos metabólitos plasmáticos e podem ser previstos com base na composição basal da microbiota fecal. Embora os efeitos metabólicos gerais do TMF de doadores magros sejam modestos e mostrem uma grande variedade entre os pacientes, os dados sugerem que alterações nos metabólitos plasmáticos (predominantemente aminoácidos) podem ser consequentes da composição microbiológica intestinal alterada, e serem explicativos para os efeitos benéficos da TMF na sensibilidade periférica à insulina. Durante o estudo, não houve eventos adversos graves ou alterações adversas na bioquímica plasmática. Entretanto não foram observados benefícios do TMF a longo prazo.

Os achados do estudo anterior são parecidos com os de Vrieze e colaboradores (2012), que ao realizarem o TMF em nove homens com síndrome metabólica obtiveram alterações benéficas a curto prazo na sensibilidade periférica à insulina no TMF alogênico. Seis semanas após a infusão de microbiota de doadores com peso adequado, houve aumento das espécies

bacterianas produtoras de butirato, juntamente com aumento da sensibilidade à insulina dos receptores, sendo conclusivo seu papel regulador. Esse mecanismo deve-se ao aumento da secreção de GLP-1, melhorando a sensibilidade à insulina (MCNABNEY; HENAGAN, 2017; TOLHURST et al., 2012). Além disso, a quantidade de AGCC nas fezes também foi significativamente menor após o transplante, supondo-se que sua absorção foi mais rápida e eficaz devido à melhoria do funcionamento das células que compõem a parede do cólon. Desta forma observou-se que a MI pode ser desenvolvida como agente terapêutico para aumentar a sensibilidade à insulina em humanos. Foi concluído o papel regulador do butirato derivado do metabolismo microbiano intestinal, levando a uma melhora na sensibilidade à insulina (KOECHER et al 2014).

Em contrapartida, segundo a revisão de literatura de Zhang et al. (2019), essas mudanças na MI após o TMF não foram consistentes em todos os estudos. Os autores relatam que embora a mudança de microrganismos específicos possa contribuir para a melhora da sensibilidade à insulina, as caracterizações variam e a natureza do micróbio manipulado pelo TMF parece instável. Portanto, o componente ativo do TMF e os mecanismos exatos pelos quais ele influencia os componentes da síndrome metabólica permanecem desconhecidos.

Ridaura et al. (2013) realizaram o TMF de dois pares de gêmeas humanas discordantes para a obesidade em camundongos gnotobióticos resultando em maior propensão a obesidade nos transplantados com a MI do gêmeo obeso, foi perceptível o aumento da massa corporal nos camundongos transplantados com a microbiota obesa. Após 5 dias separados, os camundongos foram Co enjaulados, para verificar se a exposição dos camundongos com uma cultura interviria na cultura que os companheiros de gaiola abrigavam e vice-versa. Assim, eles observaram que os transplantados com a MI do obeso, ficaram protegidos de desenvolver o aumento da adiposidade e da massa corporal.

Verificou-se que isso ocorria através da coprofagia (ingestão de fezes) e estava associado à transferência da microbiota magra (e Bacteroidetes, em particular) para o camundongo transplantado obeso. Esse achado mostra um efeito rápido, transmissível e modificável, da interação da dieta com a MI. Os camundongos obesos tiveram menos oxidação dos AGCC, maior metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada, e mais transformação de ácidos biliares do que seus pares magros. A limitação presente nesse estudo foi a não especificação de quantos camundongos receberam cada tipo de MI (RIDAURA et al., 2013).

A qualidade da dieta possui importante influência sobre a composição da MI. Se houver ingestão de alimentos industrializados, açúcares e outros, será formada uma MI patogênica. Essa dieta, caso mantida após o TMF, em combinação com o estilo de vida inadequado, pode

explicar o retorno da composição da MI à situação inicial e a magnitude da resposta metabólica a curto e longo prazo (MORAES et al., 2014; SANTOS; RICCI, 2016; ZEEVI et al., 2015).

Como visto nos estudos citados, os efeitos do TMF de doadores magros foram testados em pacientes com sobrepeso/obesidade e nenhum efeito sobre o peso foi observado no TMF proveniente de doadores magros (KOOTTE et al., 2017; VRIEZE et al., 2012). Portanto, até o momento, mesmo estudos mostrando efeitos metabólicos como melhora da sensibilidade a insulina, não há provas significativas de que o TMF, mesmo originários de doadores magros, sejam suficientes para induzir a perda de peso. Mais importante ainda, esses primeiros conjuntos de dados obtidos em humanos apenas estimulam a necessidade de escolher com cuidado os doadores, tanto para evitar a transmissão de doenças transmissíveis, como também para evitar ganho de peso (ARON-WISNEWSKY; CLEMENT; NIEUWDORP, 2019).

Embora seja promissor, ainda há a necessidade da realização de mais ensaios clínicos randomizados para estabelecer o impacto clínico do TMF em indivíduos obesos, assim como para conhecer as implicações à longo prazo da manipulação da MI no tratamento da obesidade.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de estudos realizados em animais e humanos foi possível avaliar a relação entre a manipulação das três formas de tratamento para obesidade abordadas neste e sua ação na patologia.

Os estudos apontaram a contribuição dos prebióticos na redução do peso corporal, mas esse mecanismo ainda não está totalmente claro, sendo sugestiva a contribuição da geração dos AGCC, que aumentam a secreção de GLP-1 aumentando a sensibilidade à insulina e a secreção de peptídeo YY, aumentando a saciedade e reduzindo a gordura no tecido adiposo. Porém, as evidências ainda são limitadas para seu uso como método terapêutico (isolado ou combinado) eficaz na redução de peso em indivíduos obesos. Os probióticos podem regular o apetite e aumentar a saciedade, resultando assim em perda de peso corporal, porém esses resultados podem diferenciar-se para cada cepa e quantidade administrada, além do tempo de uso. Já o TFM, apesar de mostrar significativa melhora na sensibilidade à insulina, sendo esse, um benefício relevante para o tratamento de obesos, possui escassos benefícios na perda de peso corporal.

Além disso, mostra-se importante a mudança no hábito alimentar do transplantado para que haver a possibilidade de manutenção dos benefícios. Sendo assim, os dados existentes até o momento não são suficientes para justificar seu uso como método terapêutico no tratamento da obesidade.

Desta forma ainda não há consenso na literatura sobre o melhor método de modulação da MI para tratamento da obesidade, sendo necessários mais estudos para definir qual deles apresenta a melhor eficácia, assim como o mecanismo exato pelo qual agem.

REFERÊNCIAS

- AMAR, Jacques et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. **EMBO molecular medicine**, v. 3, n. 9, p. 559-572, 2011.
- ANDRADE, Ana Margarida. **Microflora intestinal: uma barreira imunológica desconhecida**. 2009. 24 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, 2010.
- ARONSSON, Linda et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). **Plos one**, v. 5, n. 9, p. e13087, 2010.
- ARON-WISNEWSKY, Judith; CLEMENT, Karine; NIEUWDORP, Max. Fecal microbiota transplantation: a future therapeutic option for obesity/diabetes?. **Current Diabetes Reports**, v. 19, n. 8, p. 51, 2019.
- ARSLAN, Nur; ERDUR, Baris; AYDIN, Adem. Hormones and cytokines in childhood obesity. **Indian pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 829-839, 2010.
- BÄCKHED, Fredrik et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 3, p. 979-984, 2007.
- BAHIA, Luciana et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC public health**, v. 12, n. 1, p. 440, 2012.
- BARNES, Danielle; PARK, K. T. Donor considerations in fecal microbiota transplantation. **Current gastroenterology reports**, v. 19, n. 3, p. 10, 2017.
- BEGLEY, Máire; HILL, Colin; GAHAN, Cormac GM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. **Applied and environmental microbiology**, v. 72, n. 3, p. 1729-1738, 2006.
- BINNS, Nino. **Probióticos, prebióticos e a microbiota intestinal**. Bruxelas: International Life Sciences Institute, 2013. 42 p.
- BORODY, Thomas J.; PARAMSOTHY, Sudarshan; AGRAWAL, Gaurav. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. **Current gastroenterology reports**, v. 15, n. 8, p. 337, 2013.
- BRAY, George. Pathophysiology of obesity. **The American journal of clinical nutrition**, v. 55, n. 2, p. 488-494, 1992.

- CANI, Patrice D.; DELZENNE, Nathalie M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. **Current pharmaceutical design**, v. 15, n. 13, p. 1546-1558, 2009.
- CANI, Patrice et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 7, p. 1761-1772, 2007.
- CANO, Paola Gauffin et al. Bifidobacterium CECT 7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat diet-fed mice. **Obesity**, v. 21, n. 11, p. 2310-2321, 2013.
- CASTAÑEDO, Carlos Guillot. Probiotics: an update. **Revista Cubana de Pediatría**, v. 90, n. 2, p. 286-298, 2018.
- CASTANER, Olga et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review. **International journal of endocrinology**, v. 2018, p. 1-10, 2018.
- CHANG, Cherng-Shyang; RUAN, Jhen-Wei; KAO, Cheng-Yuan. An overview of microbiome based strategies on anti-obesity. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 7-16, 2019.
- COLLADO, Maria Carmen et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. **Scientific reports**, v. 6, n. 23129, 2016.
- DAMIÃO, A. Capítulo 50. In: NÓBREGA, Fernando. **O que você quer saber sobre nutrição: perguntas e respostas comentadas**. 2 ed. São Paulo: Editora Manole, 2014. 912 p.
- DEWULF, Evelyne M. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. **Gut**, v. 62, n. 8, p. 1112-1121, 2013.
- DIBAISE, John K. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo clinic proceedings**. v. 83, n. 4, p 460-469, 2008.
- DOURMASHKIN, J. T. et al. Different forms of obesity as a function of diet composition. **International journal of obesity**, v. 29, n. 11, p. 1368-1378, 2005.
- ENDERS, Giulia; ENDERS, Jill; JANNINI, Karina. **O discreto charme do intestino: tudo sobre um órgão maravilhoso**. São Paulo: WMF Martins Fontes, 2015. 308 p.
- EVERARD, Amandine et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. **Diabetes**, v. 60, n. 11, p. 2775-2786, 2011.

- EVERARD, Amandine et al. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. **MBio**, v. 5, n. 3, 2014.
- FARÍAS, María Magdalena N; SILVA, Catalina B; ROZOWSKI, Jaime N. Gut Microbiota: role in obesity. **Revista Chilena de Nutrição**, v. 28, n. 2, p. 228-233, 2011.
- FJELDBORG, Karen et al. Human Adipose Tissue Macrophages Are Enhanced but Changed to an Anti-Inflammatory Profile in Obesity. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 1-10, 2014.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the evaluation of probiotics in food**. Ontario: FAO/WHO, 2002. 11 p.
- FRANÇA, Bruna Karoline et al. Peroxidação lipídica e obesidade: métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE jornal português de gastroenterologia**, v. 20, n. 5, p. 199-206, 2013.
- FROST, Gary et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. **Nature communications**, v. 5, n. 1, p. 1-11, 2014.
- GHOSH, Sujoy; BOUCHARD, Claude. Convergence between biological, behavioural and genetic determinants of obesity. **Nature Reviews Genetics**, v. 18, n. 12, p. 731-748, 2017.
- GIBSON, Glenn R. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutrition research reviews**, v. 17, n. 2, p. 259-275, 2004.
- GOMES, Aline Corado et al. **Efeito da terapia complementar com probióticos sobre a composição corporal e a atividade das enzimas antioxidantes de mulheres com excesso de peso**. 2014. 159 p. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós Graduação em Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.
- GOMES, Aline Corado et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: a double-blind, randomized trial. **Obesity**, v. 25, n. 1, p. 30-38, 2017.
- GUARNER, Francisco. Papel de la flora intestinal en la salud y em la enfermedad. **Nutrición hospitalaria**, v. 22, p. 14-19, 2007.
- HORNEF, Mathias W. et al. Toll-like receptor 4 resides in the Golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. **The Journal of experimental medicine**, v. 195, n. 5, p. 559-570, 2002.
- HRUBY, Adela; FRANK, Hu. The epidemiology of obesity: a big Picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, v. 7, p. 673-689, 2015.
- HU, Qingda; TAN, Huanran; IRWIN, David M. Evolution of the vertebrate Resistin Gene family. **PloSone**, v. 10, n. 6, p. e0130188, 2015.

- HU, Xu et al. Effects of NS Lactobacillus strains on lipid metabolism of rats fed a high-cholesterol diet. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, n. 1, p. 67, 2013.
- IZAOLA, Olatz et al. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). **Nutricion hospitalaria**, v. 31, n. 6, p. 2352-2358, 2015.
- JANSSEN, Aafke WF; KERSTEN, Sander. The role of the gut microbiota in metabolic health. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 8, p. 3111-3123, 2020.
- JUNG, Saem et al. Supplementation with two probiotic strains, Lactobacillus curvatus HY7601 and Lactobacillus plantarum KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. **Journal of Functional Foods**, v. 19, p. 744-752, 2015.
- JUNG, Seung-Pil et al. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. **Korean journal of family medicine**, v. 34, n. 2, p. 80-89, 2013.
- KADOOKA, Yukio et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **European journal of clinical nutrition**, v. 64, n. 6, p. 636-643, 2010.
- KASAI, Chika et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. **BMC gastroenterology**, v. 15, n. 1, p. 100, 2015.
- KIM, Ja-Young et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 9, p. 2621-2637, 2007.
- KIM, Joohee et al. Lactobacillus gasseri BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of medicinal food**, v. 21, n. 5, p. 454-461, 2018.
- KIM, Minkyung et al. Effects of weight loss using supplementation with Lactobacillus strains on body fat and medium-chain acylcarnitines in overweight individuals. **Food & Function**, v. 8, n. 1, p. 250-261, 2017.
- KOECHER, Katie J. et al. Estimation and interpretation of fermentation in the gut: coupling results from a 24 h batch in vitro system with fecal measurements from a human intervention feeding study using fructo-oligosaccharides, inulin, gum acacia, and pea fiber. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 6, p. 1332-1337, 2014.
- KONDO, Shizuki et al. Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. **Bioscience, biotechnology and biochemistry**, v. 74, n. 8, p. 1656-1661, 2010.

- KOOTTE, Ruud S. et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. **Cell metabolism**, v. 26, n. 4, p. 611-619, 2017.
- LACERDA, Marcelle Sousa; MALHEIROS, Glícia Campanharo; ABREU, Annelise de Oliveira Wilken. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 11, n. 2, p. 25-31, 2016.
- LAKSHMINARAYANAN, B. et al. Isolation and characterization of bacteriocin-producing bacteria from the intestinal microbiota of elderly Irish subjects. **Journal of applied microbiology**, v. 114, n. 3, p. 886-898, 2013.
- LEE, Young-Sun et al. Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis. **Diabetes**, v. 56, n. 6, p. 1671-1679, 2007.
- LIAW, Jacqueline JT; PEPLOW, Philip V. Effects of electro acupuncture on Pro-/Anti-inflammatory adipokines in serum and adipose tissue in lean and diet-induced obese rats. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, v. 9, n. 2, p. 65-72, 2016.
- LLORENS-FOLGADO, Silvia; FERNÁNDEZ-RIUS, Ana. Bacterioterapia preventiva de la obesidad em la comunidad de los índios Pima: evidencias científicas. **Duazary**, v. 14, n. 2, p. 188-196, 2017.
- LORENZO, Antonino et al. Can psychobiotics intake modulate psychological profile and body composition of women affected by normal weight obese syndrome and obesity? A double blind randomized clinical trial. **Journal of translational medicine**, v. 15, n. 135, p. 1-12, 2017.
- LU, Bing et al. Abdominal obesity and peripheral vascular disease in men and women: a comparison of waist-to-thigh ratio and waist circumference as measures of abdominal obesity. **Atherosclerosis**, v. 208, n. 1, p. 253-257, 2010.
- MANUEL, Lote Miguel. **Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos em indivíduos adultos com obesidade mórbida: um ensaio clínico randomizado triplo cego, placebo controlado**. 2017. 93 p. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.
- MCNABNEY, Sean M.; HENAGAN, Tara M. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1348, 2017.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição**

sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília: MS, 2017. 162 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2018**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. Brasília: MS, 2019. 276 p.

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

MORETTI, Thaísa Lins. **O papel da disbiose intestinal na obesidade: uma revisão integrativa sobre a modulação da microbiota como intervenção para perda de peso**. 2019. 45 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Curso de Medicina, Centro Universitário Tiradentes, Maceió, 2019.

MURANO, I. et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. **Journal of lipid research**, v. 49, n. 7, p. 1562-1568, 2008.

NEAL, Matthew D. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 5, p. 3070-3079, 2006.

NOGUEIRA, Joseli Maria; MIGUEL, Lucieny. Bacteriologia. In: Molinaro, Etelcia; Caputo, Luzia; Amendoeira, Regina. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde**. 1 ed. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2013.

NOVA, Esther et al. Immunomodulatory effects of probiotics in diferente stages of life. **British Journal of Nutrition**, v. 98, n. 1, p. 90-95, 2007.

OLVEIRA, Gabriel; GONZÁLEZ-MOLERO, Inmaculada. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos em nutrición clínica. **Endocrinología y Nutrición**, v. 63, n. 9, p. 482-494, 2016.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. ONU alerta para ‘globalização da obesidade’ em reunião do G20. **Nações Unidas**, 2019. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/onu-alerta-para-globalizacao-da-obesidade-em-reuniao-do-g20/>>. Acesso em: 17 set. 2020.

OTTAVIANI, Enzo; MALAGOLI, Davide; FRANCESCHI, Claudio. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. **General and comparative endocrinology**, v. 174, n. 1, p. 1-4, 2011.

PAIXÃO, Ludmilla Araújo; CASTRO, Fabiola Fernandes Santos. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.

- PARK, Do-Young et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. **PloSone**, v. 8, n. 3, p. e59470, 2013.
- PEREZ-MUÑOZ, Maria Elisa et al. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 48, 2017.
- PISTELLI, Gustavo Chab; COSTA, Cecilia Edna Mareze. Bactérias Intestinais e Obesidade. **Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, p. 115-119, 2010.
- RIDAURA, Vanessa K. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. **Science**, v. 341, n. 6150, p. 1-22, 2013.
- RODRÍGUEZ, José Hernandez. La obesidad y la inflamación crónica de bajo grado. **Revista Cubana de Endocrinología**, v. 29, n. 3, p. 1-3, 2018.
- RODRÍGUEZ, Juan M. et al. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal?. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, p. 3-12, 2013.
- SAELY, Christoph H.; GEIGER, Kathrin; DREXEL, Heinz. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. **Gerontology**, v. 58, n. 1, p. 15-23, 2012
- SALONEN, Anne; DE VOS, Willem M. Impact of diet on human intestinal microbiota and health. **Annual review of food science and technology**, v. 5, p. 239-262, 2014.
- SANTOS, Kimberli Eva Rota; RICCI, Gléia Cristina Laverde. Microbiota Intestinal e a Obesidade. **Revista Uningá Review**, v. 26, n. 1, p. 74-82, 2016.
- SHARAFEDTINOV, Khaider K. et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients-a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. **Nutrition journal**, v. 12, n. 1, p. 138, 2013.
- SHEN, Jian; OBIN, Martin S.; ZHAO, Liping. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. **Molecular aspects of medicine**, v. 34, n. 1, p. 39-58, 2013.
- SILVA, Sandra Tavares; SANTOS, Carolina Araújo; BRESSAN, Josefina. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. **Nutricion hospitalaria**, v. 28, n. 4, p. 1039-1048, 2013.
- SILVA-JUNIOR, Vicente Lopes da et al. Obesity and gut microbiota-what do we know so far?. **Medical Express**, v. 4, n. 4, p. 1-11, 2017.
- SLAVIN, Joanne. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1417-1435, 2013.

- SOARES, Deidiana Kelly Nascimento Souza. Modulação da microbiota intestinal com probióticos e sua relação com a obesidade. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 8, n. 3, p. 356-366, 2019.
- SOUZA, Suene Vanessa da Silva et al. El consumo de la povidexrosa previene la obesidad y sus comorbilidades em ratas alimentados con dieta hipercalórica. **Revista chilena de nutrición**, v. 47, n. 1, p. 6-13, 2020.
- TOLHURST, Gwen et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein–coupled receptor FFAR2. **Diabetes**, v. 61, n. 2, p. 364-371, 2012.
- TOVAR, Alma Rosa et al. The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: a randomized clinical trial in obese Mexican women. **Nutrition journal**, v. 11, n. 1, p. 44, 2012.
- TRZECIAK-RYCZEK, Alicja et al. Adipose tissue–component of the immune system. **Central European Journal Immunology**, v. 36, n. 2, p. 95-9, 2011.
- VAISERMAN, Alexander M.; KOLIADA, Alexander K.; MAROTTA, Francesco. Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention. **Ageing research reviews**, v. 35, p. 36-45, 2017.
- VENTAS, Elena Garrayo. **Beneficios de los probióticos em la obesidad**. 2019. 44 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Facultad de Medicina, Universidad Autonoma de Madrid, Madri, 2019.
- VRIEZE, Anne et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. **Gastroenterology**, v. 143, n. 4, p. 913-916. e7, 2012.
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION. **Probiotics and prebiotics**. Milwaukee: WGO, 2017. 35 p.
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION. **Probiotics and prebiotics**. Milwaukee: WGO, 2011. 29 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: WHO, 2000. 268 p.
- YOU, Tongjian et al. Regional adipose tissue hormone/cytokine production before and after weight loss in abdominally obese women. **Obesity**, v. 22, n. 7, p. 1679-1684, 2014.
- ZEEVI, David et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. **Cell**, v. 163, n. 5, p. 1079-1094, 2015.

ZHANG, Zhengxiao et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome—a systematic review. **Nutrients**, v. 11, n. 2291, p. 1-16, 2019.

VIEIRA, Ericç ISER, Betine Pinto. Complicações decorrentes de cirurgia bariátrica em pacientes atendidos em um hospital no sul de Santa Catarina. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n. 3, p. 74-84, 2018.

FOLCH, Jordi; LEES, M.; STANLEY, Sloane. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. **Journal of biological chemistry**, v. 226, n. 1, p. 497-509, 1957.