

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Gabriela Cristina Uebel

**A MICROBIOTA HUMANA E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE**

Porto Alegre

2023

Gabriela Cristina Uebel

## **A MICROBIOTA HUMANA E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientador: Prof. Dra. Adriana Simon Coitinho  
Coorientador: Prof. Dra. Jane Dagmar Pollo Renner

Porto Alegre

2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Uebel, Gabriela Cristina  
A microbiota humana e sua relação com a obesidade /  
Gabriela Cristina Uebel. -- 2023.  
30 f.  
Orientadora: Adriana Simon Coitinho.

Coorientadora: Jane Dagmar Pollo Renner.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto  
de Ciências Básicas da Saúde, Microbiologia Clínica ,  
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Microbiota Intestinal. 2. Obesidade. 3.  
Modulação da microbiota intestinal. I. Coitinho,  
Adriana Simon, orient. II. Renner, Jane Dagmar Pollo,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## RESUMO

O ser humano funciona em harmonia com trilhões de bactérias simbióticas chamadas de microbioma humano, desequilíbrios na composição ou na função do microbioma são chamados de disbiose e estão intimamente ligados ao desenvolvimento de doenças como a obesidade. O objetivo desse estudo é compreender a microbiota intestinal e sua relação com a inflamação causada pela obesidade e verificar quais os métodos de modular a microbiota intestinal visando o auxílio no tratamento da obesidade. Realizou-se uma revisão de literatura na base de dados PubMed. Verificou-se que a disbiose associada a uma dieta rica em gordura resulta na elevação dos níveis de Lipopolissacarídeos (LPS) o que gera o aumento da permeabilidade intestinal, levando ao quadro de endotoxemia metabólica, que está intimamente ligado ao estado inflamatório da obesidade. O uso de probióticos, de medicamentos antiobesidade, do transplante de microbiota fecal e da cirurgia bariátrica podem ser grandes ferramentas para modular a microbiota intestinal a fim de auxiliar no tratamento da obesidade. Por conseguinte, este estudo mostrou uma relação positiva quanto ao uso de métodos que modulam a microbiota intestinal causando a redução de peso ou a melhora do quadro sintômico da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Microbioma Gastrointestinal; Síndrome Metabólica; Terapêutica.

## **ABSTRACT**

The human being works in harmony with trillions of symbiotic bacteria called the human microbiome, imbalances in the composition or function of the microbiome are called dysbiosis and are closely linked to the development of diseases such as obesity. The objective of this study is to understand the intestinal microbiota and its relationship with the inflammation caused by obesity and to verify which methods are used to modulate the intestinal microbiota in order to aid in the treatment of obesity. A literature review was performed on the PubMed database. It was found that dysbiosis associated with a high-fat diet results in increased levels of Lipopolysaccharides (LPS), which generates increased intestinal permeability, leading to metabolic endotoxemia, which is closely linked to the inflammatory state of obesity. The use of probiotics, anti-obesity drugs, fecal microbiota transplantation and bariatric surgery can be great tools to modulate the intestinal microbiota in order to help in the treatment of obesity. Therefore, this study showed a positive relationship with the use of methods that modulate the intestinal microbiota causing weight loss or improvement in the syndrome of obesity.

**Keywords:** Obesity; Gastrointestinal Microbiome; Metabolic Syndrome; Therapeutics.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
1.1 OBJETIVOS .....	7
1.1.1 Objetivo geral.....	7
1.1.2 Objetivos específicos.....	7
<b>2 ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>8</b>
<b>3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>23</b>
<b>ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA INTERDISCIPLINAR DE PROMOÇÃO DA SAÚDE.....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade se tornou o grande mal do século XXI, sendo considerada uma preocupação global e um enorme fardo para a saúde da sociedade. Vem crescendo drasticamente na última década e está associada ao aumento nas taxas de mortalidade, visto que hoje resulta em mais mortes que a fome e a desnutrição juntas.<sup>1,2</sup> A epidemia da obesidade tem sido relacionada a várias doenças que ameaçam a saúde da população, como a hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemias, acidente vascular cerebral, distúrbios metabólicos, ansiedade, problemas de fertilidade, doenças coronarianas e, também, a diversos tipos de câncer.<sup>1,2,3</sup> Ademais, as taxas de obesidade estão aumentando mundialmente e o seu manejo é desafiador, pois a etiologia da obesidade é complexa.<sup>4</sup> Sob esse viés, no início do século XXI, alguns estudos começaram a relatar a hipótese de que a composição da microbiota intestinal poderia estar associada a obesidade por estar intimamente ligada a ingestão de energia, ajuste da glicose e homeostase lipídica.<sup>2,4</sup>

Sabe-se que o intestino humano abriga cerca de 100 trilhões de organismos microbianos diferentes, desses cerca de 1000 espécies de bactérias residem no trato gastrointestinal e fazem parte da microbiota intestinal.<sup>5</sup> Funcionando como um “super órgão”, as bactérias intestinais influenciam em muitos processos importantes do corpo humano, como a digestão de fibras indigeríveis, proteção e integridade da mucosa intestinal, sensibilidade a insulina e no peso corporal.<sup>6</sup> Desequilíbrios da microbiota intestinal são fundamentais para a patogênese da obesidade e de manifestações clínicas resultantes da obesidade, como a inflamação crônica, resistência à insulina e distúrbios metabólicos.<sup>2,3</sup>

A microbiota intestinal pode ser um regulador chave do metabolismo do hospedeiro e as evidências da relação entre a microbiota intestinal e a obesidade, tornam vital a compreensão dos efeitos da manipulação microbiana para prevenir a adiposidade excessiva ou contribuir para a regulação do peso corporal.<sup>1,4</sup> Desse modo, opções terapêuticas que modulem a microbiota intestinal como modificações no estilo de vida, tratamento farmacológico e intervenções cirúrgicas, devem ser estudadas a fim de mitigar a grande epidemia de obesidade do século XXI.<sup>3</sup> Desta forma, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão de literatura para compreender a microbiota intestinal e a sua relação com a inflamação causada pela obesidade, e verificar quais os métodos que podem modular a microbiota intestinal visando o auxílio ao tratamento da obesidade.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura sobre a microbiota intestinal e sua relação com a manutenção da obesidade.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- a) Abordar o assunto “Obesidade: o mal do século XXI – Epidemia Global”;
- b) Compreender a microbiota intestinal e sua relação com a inflamação causada pela obesidade;
- c) Verificar como a modulação da microbiota intestinal pode auxiliar no tratamento da obesidade.

## 2 ARTIGO CIENTÍFICO

# A MICROBIOTA HUMANA E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE

**The human microbiota and its relationship with obesity**

**La microbiota humana y su relación con la obesidad**

### RESUMO

**Introdução:** o ser humano funciona em harmonia com trilhões de bactérias simbióticas chamadas de microbioma humano. Desequilíbrios na composição ou na função do microbioma são chamados de disbiose e estão intimamente ligados ao desenvolvimento de doenças como a obesidade. **Objetivo:** compreender a microbiota intestinal e sua relação com a inflamação causada pela obesidade e verificar quais os métodos de modular a microbiota intestinal visando o auxílio no tratamento da obesidade. **Método:** revisão de literatura na base de dados PubMed. **Resultados:** a disbiose associada a uma dieta rica em gordura resulta na elevação dos níveis de Lipopolissacarídeos (LPS) que gera o aumento da permeabilidade intestinal, levando ao quadro de endotoxemia metabólica, que está intimamente ligado ao estado inflamatório da obesidade. O uso de probióticos, de medicamentos antiobesidade, do transplante de microbiota fecal e da cirurgia bariátrica podem ser grandes ferramentas para modular a microbiota intestinal a fim de auxiliar no tratamento da obesidade. **Conclusão:** este estudo mostrou uma relação positiva quanto ao uso de métodos que modulem a microbiota intestinal causando a redução de peso ou a melhora do quadro sintomático da obesidade.

**Palavras-chave:** Obesidade; Microbioma Gastrointestinal; Síndrome Metabólica; Terapêutica.

### ABSTRACT

**Introduction:** the human being works in harmony with trillions of symbiotic bacteria called the human microbiome, imbalances in the composition or function of the microbiome are called dysbiosis and are closely linked to the development of diseases such as obesity. **Objective:** understand the intestinal microbiota and its relationship with the inflammation caused by obesity and verify which methods are used to modulate the intestinal microbiota in order to aid in the treatment of obesity. **Method:** literature review in the PubMed database. **Results:** Dysbiosis associated with a high-fat diet results in increased levels of Lipopolysaccharides (LPS), which generates increased intestinal permeability, leading to metabolic endotoxemia, which is closely linked to the inflammatory state of obesity. The use of probiotics, anti-obesity drugs, fecal microbiota transplantation and bariatric surgery can be great tools to modulate the intestinal microbiota in order to help in the treatment of obesity. **Conclusion:** this study showed a positive relationship with the use of methods that modulate the intestinal microbiota causing weight loss or improvement in the obesity syndrome.

**Keywords:** Obesity; Gastrointestinal Microbiome; Metabolic Syndrome; Therapeutics.

### RESUMEN

**Introducción:** el ser humano trabaja en armonía con trillones de bacterias simbióticas denominadas microbioma humano, los desequilibrios en la composición o función del microbioma se denominan disbiosis y están íntimamente ligados al desarrollo de enfermedades como la obesidad. **Objetivo:** comprender la microbiota intestinal y su relación con la inflamación provocada por la obesidad y comprobar qué métodos se utilizan para modular la microbiota intestinal para ayudar en el tratamiento de la obesidad. **Método:** revisión de la literatura en la base de datos PubMed. **Resultados:** La disbiosis asociada a una dieta rica en grasas da como resultado un aumento de los niveles de Lipopolisacáridos (LPS), lo que genera un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que lleva a la endotoxemia metabólica, que está estrechamente relacionada con el estado inflamatorio de la obesidad. El uso de probióticos, medicamentos contra la obesidad, el trasplante de microbiota fecal y la cirugía bariátrica pueden ser grandes herramientas para modular la microbiota intestinal para ayudar en el tratamiento de la obesidad. **Conclusión:** este estudio mostró una relación positiva con el uso de métodos que modulan la microbiota intestinal provocando pérdida de peso o mejoría en el síndrome de obesidad.

**Palabra Clave:** Obesidad; Microbioma Gastrointestinal; Síndrome Metabólico; Terapéutica.

## INTRODUÇÃO

O ser humano é um superorganismo que funciona em harmonia com trilhões de bactérias simbióticas e células eucarióticas, essas bactérias são chamadas de microbioma humano e estão localizadas na via oral, cutânea, vaginal e intestinal.<sup>1</sup> O “jardim secreto” da microbiota intestinal é composto por dez trilhões de simbiontes diversos e possui grande importância clínica, pois desempenha funções básicas nos sistemas imunológicos, metabólicos, estruturais e neurológicos do corpo humano.<sup>1</sup> Além de influenciar na saúde física e mental do ser humano, a microbiota intestinal é complexa e pouco conhecida, mesmo possuindo um impacto significativo sobre a saúde, bem-estar e longevidade do indivíduo.<sup>1</sup>

Desequilíbrios na composição ou na função da microbiota intestinal, são conhecidos como disbiose e podem alterar a relação entre o ser humano e o microbioma, resultando em falhas do sistema imunológico do hospedeiro e, conseqüentemente, doenças inflamatórias intestinais (DII), Síndrome do intestino irritável, alergia, asma, Síndromes metabólicas e doenças cardiovasculares.<sup>2</sup> Diversos estudos também sugerem que a microbiota intestinal está envolvida no desenvolvimento de obesidade e de comorbidades associadas, doença crescente caracterizada como uma epidemia global do século XXI. Por esse motivo, essa revisão é importante pois visa reunir diversos estudos que relacionem a obesidade e a microbiota intestinal, com o objetivo de compreender a microbiota intestinal e sua relação com a inflamação causada pela obesidade. Além disso, também objetiva verificar quais os métodos de modular a microbiota intestinal visando o auxílio do tratamento da obesidade.

## MÉTODO

Este trabalho realizou uma revisão de literatura relacionada aos objetivos do estudo. A busca de dados foi realizada de forma manual em plataformas de busca bibliográfica virtual, em especial a PubMed. A busca utiliza descritores relacionados ao tema, são eles: Obesity, Gut microbiota, Human microbiome, Metabolic syndrome, Inflammation, Insulin resistance, Liraglutide, Orlistat e stool transplant.

Será utilizado como ponto de partida o estudo pioneiro de transplante de fezes de camundongos magros e Microbiota intestinal obesos “*Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice*” publicado em setembro de 2013 por Ridaura e colaboradores.<sup>19</sup> Todos os estudos selecionados serão analisados através da familiaridade com o conteúdo abordado, sendo realizada uma seleção e extração de informações mais relevantes. Adotou-se como critérios de inclusão artigos científicos descritos nas línguas português, inglês, francês e espanhol publicados nos últimos 10 anos, com seres humanos e animais. Excluiu-se teses, dissertações, relatos de caso e estudos de intervenção e artigos duplicados nas bases de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Obesidade – “O mal do século XXI”

Do início do século XXI até hoje, muito se tem falado em obesidade, isso porque essa se tornou uma epidemia global e principalmente um grande problema de saúde pública no mundo, pois ainda não é vista perante a sociedade como doença e sim como padrão de beleza.<sup>4,5</sup> A obesidade, no entanto, é um estado patológico resultante do acúmulo excessivo ou anormal de

gordura que pode ser prejudicial à saúde.<sup>4</sup> Essa patologia pode desencadear consequências negativas intituladas de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças hepáticas, doenças cardíacas e até mesmo câncer.<sup>4,5</sup>

Segundo dados publicados no relatório *Energy Balance and Obesity*, publicado em 2017 pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), em 2014, cerca de 40% (1,9 bilhões) dos adultos do mundo estavam com sobrepeso. Desses, cerca de 50% (600 milhões) estavam obesos.<sup>6</sup> A causa principal e mais comum do sobrepeso e da obesidade, deve-se ao desequilíbrio no balanço energético, sendo ele a relação dos alimentos consumidos (energia ingerida) e a atividade física realizada (energia gasta).<sup>4</sup> Fatores ambientais (excesso de alimentação ou falta de atividade física) e genéticos podem contribuir para esse desequilíbrio e consequentemente ao desenvolvimento da obesidade.<sup>4</sup>

Existem três etiologias diferentes para a obesidade: síndrômica, monogênica e poligênica; a síndrômica está relacionada com o fenótipo da obesidade, problemas dismórficos, malformações e problemas cognitivos desenvolvidos após o nascimento. A monogênica está relacionada a mutação de apenas um gene ou um cromossomo, sendo mais rara e com manifestação nos primeiros anos de vida. Já a poligênica ou a obesidade “comum” é ocasionada por vários genes e tem forte influência ambiental.<sup>4</sup> Segundo o estudo de Frigolet et al.<sup>4</sup> os genes mais associados a obesidade comum são leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), proopiomelanocortina (POMC), receptor de melanocortina 4 (MC4R), pré-proconvertase (PCSK1), adiponectina (ADIPOQ), receptor-gama ativado por proliferadores de peroxissoma (PPARG) e ectonucleotídeos pirofosfatase/fosfodiesterase 1 (ENPP1).

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, pois está relacionada tanto com a genética do indivíduo, quanto com a alimentação e ao sedentarismo.<sup>5</sup> Segundo o estudo de Oliveira et al.<sup>5</sup> existem diversos mecanismos fisiopatológicos na obesidade que podem regular o apetite e a ingestão alimentar, além de causar o aumento do tecido adiposo e consequentemente resistência à insulina, promovendo alterações nas funções metabólicas e endócrinas desse tecido. Ademais, em indivíduos com sobrepeso ou obesos há um aumento de adipocinas (citocinas) pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-6 (IL-6) e a leptina. A associação entre um estilo de vida sedentário e a obesidade, resulta em uma resposta fisiológica pró-inflamatória do organismo, causando um estado inflamatório crônico no indivíduo.<sup>5</sup>

O desequilíbrio do balanço energético, aumento da energia ingerida e diminuição da energia gasta, resulta na hipertrofia do adipócito, devido ao acúmulo de gordura. Essa expansão do tecido adiposo causa uma baixa perfusão do tecido e, consequentemente, a hipóxia celular, induzindo ao início da inflamação.<sup>5,7</sup> As quinases do tecido adiposo e hepático induzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-6). O aumento dessas citocinas eleva a ativação dos receptores Toll-like, estabelecendo um ciclo de feedback positivo da inflamação e de vias metabólicas sinalizadas, iniciando a resposta inflamatória e ativando o sistema imune inato.<sup>5</sup> Com o sistema imune ativado, os macrófagos vão aumentando e exibindo cada vez mais um caráter pró-inflamatório, expressando mais citocinas e, também, do mediador pró-trombótico inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1). O aumento dos macrófagos ocorre devido a inflamação do tecido adiposo que acompanha a obesidade, desenvolvendo assim a resistência à insulina e doenças metabólicas.<sup>5,7</sup>

A resistência à insulina associada a obesidade abdominal, hipertensão e hiperlipidemia caracterizam uma emergente patologia chamada Síndrome metabólica (SM). Atualmente, a SM está ganhando importância significativa devido ao aumento exponencial da obesidade em todo o mundo e por estar fortemente associada ao risco aumentado de desenvolver diabetes e doenças cardiovasculares (DCVs), pois, segundo o estudo de Fahed et al.<sup>8</sup>, as DCVs constituem a principal causa de morbidade e mortalidade de todo o mundo. A síndrome metabólica é um

conjunto de desequilíbrios metabólicos que resultam em um estado patológico de inflamação crônica que pode evoluir para DCVs e Diabetes Mellitus, devido aos seus mecanismos fisiopatológicos.<sup>8</sup>

A SM não possui uma fisiopatologia totalmente elucidada, entretanto, alguns mecanismos já foram descritos, principalmente a resistência à insulina (RI).<sup>9</sup> Pessoas em estado inflamatório crônico da obesidade, tentem a desenvolver RI. Essa se manifesta inibindo a função da insulina no tecido adiposo, aumentando a lipólise, levando então ao aumento de ácidos graxos livres circulantes.<sup>5,8</sup> Esses, por sua vez, potencializam ainda mais a inibição da insulina e, também, a inibição da proteína quinase no músculo, levando a redução da captação de glicose e consequente aumento da glicose livre circulante. Já no fígado, a RI, aumenta a ativação da proteína quinase resultando em gliconeogênese e lipogênese, entrando em um ciclo vicioso de aumento de glicose, colesterol e aumento da obesidade.<sup>8,9</sup> Os ácidos graxos livres exercem um efeito lipotóxico nas células beta pancreáticas resultando em uma diminuição na secreção de insulina, podendo resultar na patologia de Diabetes Mellitus tipo 2.<sup>8,9</sup> Ademais, a resistência insulínica pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão devido a perda do efeito vasodilatador da insulina e aumento da vasoconstrição ocasionada pelos ácidos graxos circulantes.<sup>8</sup>

Por conseguinte, a fisiopatologia da síndrome metabólica é bem complexa e pouco elucidada, não sendo possível ainda comprovar se os diferentes mecanismos formam patologias distintas ou se enquadram em um processo patogênico mais amplo.<sup>9</sup> Sabemos que a SM alimenta doenças como diabetes tipo 2, doenças cardíacas, derrames e contribui para a manutenção da obesidade.<sup>10</sup> Os desafios clínicos presentes na síndrome metabólica estão no diagnóstico precoce, no tratamento multifatorial e, principalmente, na prevenção.<sup>11</sup> Nessa perspectiva, podemos inferir estudos relacionando o microbioma intestinal, pois esses representam uma parte importante da biologia humana e da saúde pública. Um microbioma saudável pode prevenir muitas doenças, principalmente, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e, consequentemente, a síndrome metabólica.<sup>10</sup>

### **Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade**

Conhecido como “Jardim Secreto” ou “Órgão oculto”, a Microbiota Intestinal (MI) é composta por mais de 100 trilhões de organismos microbianos diferentes, dentre eles bactérias, fungos, vírus e protozoários.<sup>2, 12, 13</sup> Considerada uma comunidade complexa, a MI possui uma relação de mutualismo com o ser humano, visto que são dois organismos diferentes que vivem juntos e ambos se beneficiam dessa relação.<sup>14</sup> O microambiente intestinal possui uma diversidade grande de bactérias, as quais irão se distribuir pelo trato gastrointestinal (TG) escolhendo uma região com base no pH, oxigênio e nutrientes disponíveis.<sup>1,14</sup>

Dois filos predominam no trato gastrointestinal de adultos saudáveis, são eles Bacteroidetes e Firmicutes.<sup>1,2,14</sup> Dentro desses filos podemos destacar os gêneros *Bacteroides* e *Prevotella* pertencentes ao filo Bacteroidetes, e ao gênero *Ruminococcus* do filo Firmicutes, os quais fazem parte dos principais enterótipos de microbiota intestinal.<sup>3</sup> Existem três enterótipos de microbiota intestinal, são eles: a) o enterótipo I que é composto pelos *Bacteroides* com atividade sacarolíticas e proteolíticas, participam da síntese de biotina, riboflavina, pantotenato e ascorbato, e está intimamente relacionado com a dieta ocidental, rica em proteínas, aminoácidos e gordura saturada; b) o enterótipo II atua como degradador da glicoproteína mucina, participa da síntese de timina e folato, e está associado a uma dieta rica em carboidratos e açúcar simples, típico de sociedade agrícola; c) o enterótipo III é composto pelo gênero *Ruminococcus*, atua na degradação da mucina e no transporte de açúcar pela membrana, a sua ocorrência foi, em alguns estudos, relacionada a uma tendência ao consumo de gordura.<sup>3,14</sup>

Devido à grande diversidade das bactérias intestinais e a sua ocorrência seletiva em diversos sítios do trato gastrointestinal, podemos dizer que a MI não está distribuída homogeneamente em cada porção do TG, ou seja, estômago, intestino delgado e intestino grosso.<sup>1</sup> Previamente, pensava-se que o estômago era estéril devido a sua rica composição de ácidos biliares e a sua barreira bactericida. No entanto, em 1981, pode-se constatar a presença de cepas bacterianas ácido resistente como *Streptococcus*, *Neisseriae* e *Lactobacillus* dentro do estômago. Mais tarde, em 1982, foi descoberta a presença de *Campylobacter pylori*, nomeada em 1984 como *Helicobacter pylori*.<sup>3</sup> Segundo o estudo de Adak et al.<sup>3</sup>, mais de 65% dos filotipos encontrados no estômago se originam da boca.

No intestino delgado, existem três conformações diferentes devido a sua subdivisão em duodeno, jejuno e íleo. Na porção inicial chamada duodeno possuímos uma baixa diversidade e densidade bacteriana, devido à grande presença de ácidos biliares, secreções pancreáticas, agentes microbianos, trânsito rápido do alimento e abundância de oxigênio, predominando os filos Firmicutes e Actinobactéria. Já o jejuno é composto por uma alta densidade e diversidade bacteriana pois possibilita o crescimento de aeróbios gram positivos e anaeróbios facultativos como *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*. Na porção do íleo a densidade bacteriana é maior, sendo preenchido por espécies aeróbicas, anaeróbios e organismos gram negativos.<sup>3</sup>

Por fim, no intestino grosso, possuímos a maior taxa de densidade bacteriana, pois é um local de trânsito mais lento dos alimentos e sua condição anaeróbica permite a maior absorção de água e a fermentação dos alimentos. Nessa porção ocorre o domínio de Firmicutes e Bacteroidetes, a proporção desses filos pode ser alterada por diferentes mecanismos e eles são considerados marcadores preditivos de saúde e doença.<sup>3</sup>

A microbiota humana se desenvolve paralela ao corpo humano, sendo iniciada ao nascimento, acompanhando a vida adulta até a morte. Alguns estudos recentes indicaram a presença de comunidades bacterianas na placenta, líquido amniótico e mecônio, sugerindo a ideia de que a MI já começa a ser colonizada no feto.<sup>3</sup> No momento do nascimento, o tipo de parto pode influir na estabilização microbiana do recém-nascido e, posteriormente, a forma de alimentação – aleitamento materno ou fórmula – também irá influir na microbiota do indivíduo. Sendo assim, somente posterior ao terceiro ano de vida essa microbiota pode ser comparada com a microbiota de um adulto.<sup>14,17</sup>

A microbiota intestinal possui um papel importante na função intestinal normal e na manutenção da saúde do hospedeiro, pois fornece uma série de benefícios relacionados ao metabolismo, nutrição, desenvolvimento e maturação do sistema imunológico e proteção contra patógenos.<sup>1,2</sup> Atua como reguladora central do metabolismo, realizando muitos processos que o hospedeiro não consegue realizar.<sup>12</sup> Quanto a nutrição do hospedeiro, a microbiota intestinal produz enzimas com capacidade de extrair a energia da dieta do hospedeiro, sintetizar e fornecer vitaminas (vitamina K, ácido fólico e vitamina B12). Tem a capacidade de digerir fibras indigeríveis para o hospedeiro e através delas liberar gases e ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como o butirato, que são ótimas fontes de energia para o epitélio da mucosa.<sup>1-3</sup>

Ademais, participa da regulação da homeostase do sistema imunológico, pois modula o repertório das células T auxiliares e citotóxicas, que, por sua vez, regulam as outras células do sistema imune.<sup>2</sup> Como demonstrado no estudo de Nischida et. al.<sup>2</sup>, camundongos livres de germes possuíam o sistema imunológico prejudicado, pois apresentavam tecidos linfóides imaturos, diminuição do número de linfócitos intestinais, de peptídeos antimicrobianos (AMP) e de imunoglobulinas (IgA). Quando reconstituída a microbiota dos camundongos, esses apresentaram melhora nos déficits e anormalidades do sistema imune. A microbiota intestinal contribui para a defesa do organismo contra patógenos, através do mecanismo chamado “resistência à colonização” que pode ser indireta, ativando o sistema imune do hospedeiro ou direta, no qual competem contra os patógenos pelos nutrientes, produzindo substâncias inibidoras.<sup>2</sup>

Para estabelecer suas funções no organismo, a microbiota intestinal precisa ter um equilíbrio entre bactérias patogênicas e não patogênicas, quando mantido, obtemos a homeostase intestinal.<sup>1</sup> O mecanismo de feedback é utilizado para manter esse equilíbrio. O feedback positivo, por exemplo, interrompe a cooperação de comunidades microbianas antes que aumentem em sua abundância e gerem um efeito descontrolado.<sup>3</sup> Alterações desfavoráveis da composição da flora microbiana geram o desequilíbrio da homeostase intestinal, sendo conhecido como disbiose.<sup>2</sup>

A principal causa da disbiose é o crescimento excessivo de bactérias patogênicas, fungos ou parasitas, levando ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais (DII), tumores, doenças metabólicas como diabetes, resistência à insulina e obesidade.<sup>2,14</sup> Diversos mecanismos podem desencadear a disbiose como a translocação, quando as bactérias deixam o lúmen intestinal através da mucosa e entram nos outros tecidos ocasionando patologias fora do trato gastrointestinal.<sup>14</sup> Outro mecanismo conhecido é a produção de proteínas antimicrobianas induzidas pela infecção ou inflamação. Quando produzidas causam alterações na microbiota intestinal promovendo o influxo de endotoxinas para a circulação, causando inflamação de baixo grau e resistência à insulina.<sup>1,14</sup>

A ocorrência de um desequilíbrio da flora intestinal com aumento significativo de bactérias gram negativas como os Firmicutes associado a uma dieta rica em gordura, resulta em uma elevação dos níveis de Lipopolissacarídeo (LPS), esse por sua vez está intimamente relacionado com o estado inflamatório e síndrome da obesidade.<sup>1,14</sup> LPS são endotoxinas formadas por lipídios e carboidratos encontrados na membrana externa de bactérias gram negativas que possuem o potencial de ativar o sistema imune do hospedeiro e desencadear uma resposta inflamatória.<sup>14</sup> A presença de altos níveis de LPS sinalizam os receptores TLR4 que irão ativar a resposta imune do hospedeiro, induzindo a produção de citocinas e vários tipos celulares, dando início a inflamação.<sup>1,14</sup>

O aumento dos níveis plasmáticos de LPS gera aumento na permeabilidade da parede intestinal, permitindo que as toxinas entrem na circulação e desencadeiem a resposta imunológica no hospedeiro, esse mecanismo é conhecido por endotoxemia metabólica. Esse, a saber, desempenha papel fundamental na inflamação associada à obesidade, pois mantém a inflamação do tecido adiposo, desenvolvendo distúrbios metabólicos como resistência à insulina e a obesidade.<sup>1,14</sup> A composição da microbiota intestinal é alterada em pacientes obesos, pois segundo estudo de Fontané et al.<sup>17</sup> há um aumento significativo de Firmicutes, sendo assim o “microbioma obeso” mantém a inflamação causada por LPS. Por conseguinte, a disbiose aumenta a permeabilidade intestinal, levando ao quadro de endotoxemia metabólica, inflamação e resistência à insulina que contribuem para o sobrepeso e a obesidade.<sup>18</sup>

## **Métodos de modulação intestinal para o auxílio do tratamento da obesidade**

Dentre os estudos revisados, foi percebido uma grande relação entre a microbiota e a obesidade. Dessa forma, é necessário o conhecimento de técnicas que modulem a microbiota intestinal, a fim de prevenir a obesidade, ou contribuir para a redução do peso.<sup>15</sup> Estudos em animais e humanos vem utilizando a alimentação e compostos probióticos e prebióticos para modular a microbiota intestinal, sendo a dieta um determinante fundamental para a montagem dos genes das bactérias intestinais.<sup>15,16</sup> Sabe-se que o conteúdo de uma dieta, os macros e micronutrientes, podem influenciar diretamente na microbiota intestinal, sendo assim, dietas restritivas parecem promover uma redução na diversidade da microbiota intestinal, o que está relacionado a diminuição de macronutrientes e não a perda de peso.<sup>16, 20</sup>

Dietas hipocalóricas modificam a composição da microbiota intestinal, geralmente apresentando aumento dos Bacteroidetes e diminuição dos Firmicutes.<sup>17</sup> Segundo pesquisa apontada pelo estudo de Zmora et. al.<sup>16</sup>, a restrição de carboidratos em humanos, mostrou um aumento de Bacteroidetes e diminuição de Actinobactérias.<sup>16</sup> Em outro momento, esse mesmo estudo, mostrou que as populações de países desenvolvidos tendem a consumir dietas com baixo teor de fibras. Estudos em animais, apontam que o consumo baixo de fibras pode estar relacionado a um aumento na proporção de Firmicutes e diminuição dos Bacteroidetes.<sup>16</sup> Sendo assim a restrição de carboidratos, bem como a ingestão de gordura afeta diretamente a composição do microbioma intestinal, tendo resultados impactantes sobre a quantidade e atividade dos microrganismos ali presentes. Além disso, também afeta a permeabilidade intestinal e a endotoxemia do hospedeiro.<sup>20</sup> Dietas ricas em proteínas também exercem impactos significativos na microbiota sendo a redução da diversidade microbiana o mais relatado.<sup>20</sup>

Modificações da dieta tem a capacidade de modular a composição e a função da microbiota intestinal. No entanto, somente o tratamento convencional com alimentação e atividade física, na maioria das vezes, não é capaz de diminuir significativamente o peso de pacientes obesos, visto que a composição basal da microbiota intestinal do indivíduo pode diminuir a eficácia do tratamento.<sup>16, 17</sup> Sendo assim, pesquisadores estão explorando o papel dos probióticos na modulação de doenças inflamatórias como a obesidade e também a diabetes tipo 2, pois eles poderiam representar uma ferramenta terapêutica para atenuar os mecanismos da microbiota que geram a resistência à insulina em humanos.<sup>3, 21</sup>

Os probióticos são definidos como “Microrganismos vivos que, quando administrado em quantidade adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”, objetivando reabastecer o intestino com bactérias comensais vantajosas que conferem propriedades metabólicas favoráveis.<sup>3, 16</sup> Suas principais funções são estimular o crescimento de bactérias probióticas no intestino grosso e manter a estrutura normal da comunidade microbiana, melhorar a integridade da mucosa e reduzir a permeabilidade intestinal. Também previnem o crescimento de patógenos nocivos através do aumento da secreção de muco e da produção de substâncias antibacterianas como os ácidos orgânicos, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, esses compostos agem reduzindo o pH luminal e produzindo ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs).<sup>3, 14, 22</sup>

Ademais, outros mecanismos de ação dos probióticos têm sido relatados quando associado o seu uso ao controle da obesidade, são eles: modulação das funções da microbiota endógena afetando sua interação com o hospedeiro, exclusão competitiva de patógenos, melhora da barreira epitelial, melhora na imunidade inata, modulação da absorção e excreção de gorduras, redução da endotoxemia e da inflamação, e, por fim, na modulação de numerosos genes envolvidos na lipogênese hepática ou lipólise do tecido adiposo.<sup>17</sup> Nessa perspectiva, alguns estudos demonstraram que a disbiose microbiana causada pela obesidade pode ser restabelecida através da utilização de probióticos e dieta balanceada.<sup>23</sup>

A maioria das intervenções estudadas foi baseada na utilização de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia muciniphila*.<sup>21</sup> Estudos em animais utilizando probióticos para desfechos relacionados a obesidade, tem empregado principalmente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, pois mostraram melhora do estado da obesidade e distúrbios metabólicos em camundongos com dieta rica em gordura.<sup>21, 23</sup> Estudos relatados na pesquisa de Salles et. al.<sup>21</sup> mostraram que a suplementação com *Bifidobacterium breve* promoveu menos ganho de peso e tecido adiposo visceral, além de melhora no metabolismo de lipídeos e glicose. Relataram também que a *A. muciniphila* quando associada a alimentos pasteurizados, pode, em doses baixas, trazer benefícios no metabolismo da glicose e em marcadores inflamatórios. Experimentos com esses microrganismos em humanos demonstraram uma melhora na sensibilidade à insulina.<sup>21</sup>

Em uma pesquisa realizada com japoneses obesos, foi demonstrado que a cepa de *Lactobacillus gasseri* tem a capacidade de diminuir a adiposidade abdominal e as respostas lipídicas pós-prandiais.<sup>23</sup> O que corrobora com os estudos de Fontane et. al.<sup>17</sup>, o qual observou diminuição do peso e de massa gorda em ratos obesos por meio da utilização de cepas de *Lactobacillus*, dentre elas *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. curvatus* e *L. reuter*.<sup>17</sup> Já no estudo de Chen et. al.<sup>22</sup> as cepas *Lactobacillus ingluviei* e *Lactobacillus acidophilus* tiveram relação com o ganho de peso.<sup>22</sup> Desse modo, os efeitos dos probióticos no peso corporal e na resistência à insulina serão específicos de cada espécie e cepa e irão depender da dose administrada e da composição basal da microbiota do indivíduo.<sup>22, 24</sup>

A utilização de probióticos em crianças e recém-nascidos tem sido de grande interesse, pois é um período que oferece importante oportunidade para a educação imunológica, visto que a microbiota intestinal e a maturação imunológica ainda não estão concluídas, sendo os recém-nascidos a população que mais pode se beneficiar com o uso dos probióticos. Ao modular a microbiota intestinal na infância, pode se ter como resultado a redução da incidência do desenvolvimento de excesso de peso. Sendo assim, ao influenciar o ambiente nutricional da mãe e do feto, pode se modificar a saúde metabólica e a ocorrência da obesidade, da próxima geração.<sup>18</sup>

Nesse prisma, também podemos citar o uso de prebióticos, pois diversos estudos evidenciam o efeito benéfico no controle do peso.<sup>18</sup> Esses são ingredientes alimentares seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e na atividade da microbiota intestinal, estimulando o crescimento de micróbios benéficos para a saúde do hospedeiro.<sup>20, 22</sup> São compostos que resistem a digestão do intestino delgado, chegando ao cólon para serem fermentados por micróbios intestinais promovendo o crescimento de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus sp.*<sup>16, 20</sup> Essas bactérias possuem impactos efetivos em relação a obesidade, pois reduzem a endotoxemia metabólica, diminuem as citocinas pró-inflamatórias circulantes, aumentam a produção de SFCA e elevam a expressão de proteínas das junções estreitas da barreira intestinal.<sup>25</sup> Exemplos típicos de prebióticos são Lactulose, insulina, frutooligossacarídeos, galactooligossacarídeos e alimentos ricos em fibras não digeríveis.<sup>16, 25</sup>

Os benefícios da ingestão de prebióticos são a redução da massa gorda, melhora no estado metabólico devido a redução da tolerância à glicose e do metabolismo lipídico e redução do colesterol plasmático total e dos triglicerídeos em pacientes com sobrepeso ou obesos, sendo um alvo futuro contra a obesidade.<sup>20, 25</sup> No entanto, o seu potencial vai depender da composição individual basal de cada microbiota e do padrão alimentar a longo prazo, como a ingestão de fibras, sendo específica de pessoa para pessoa.<sup>16, 20</sup> A combinação sinérgica de prebióticos e probióticos é conhecida como simbióticos, e tem como principal objetivo aumentar a eficácia de ambos, maximizando o seu potencial benéfico e aumentando a sobrevivência dos probióticos no trato gastrointestinal.<sup>20, 25</sup> Os simbióticos modulam a atividade metabólica no intestino por meio do desenvolvimento da microbiota, da manutenção da bioestrutura intestinal e inibição dos patógenos potenciais; além de reduzirem o número de metabólitos indesejáveis e aumentarem a produção de SCFAs, também são altamente eficazes na redução dos níveis de açúcar e gordura no sangue, contribuindo para os cuidados de saúde ou prevenção de doenças como a obesidade.<sup>22, 25</sup>

Outra ferramenta que vem sendo muito discutida no meio científico é o uso do Transplante de Microbiota Fecal (Fecal microbiota transplant – FMT) para o tratamento da obesidade e da síndrome metabólica.<sup>14, 18</sup> Esse método consiste no transplante de fezes de um indivíduo saudável para um paciente que necessita de tratamento para uma doença específica, através de colonoscopia ou endoscopia; as cepas microbianas do doador serão envolvidas na colonização da microbiota intestinal do receptor.<sup>3, 25</sup> Essa ferramenta é utilizada na medicina chinesa desde o século IV, mas somente no ano de 2013 que Agência Food and Drug

*Administration* (FDA), nos Estados Unidos, começou a considerar como tratamento experimental para doenças gastrointestinais.<sup>3</sup> Foi com o estudo pioneiro de Ridaura et. al.<sup>19</sup> que se começou a investigar a utilização do FMT e sua relação com a obesidade.<sup>19</sup>

Segundo o estudo de Ridaura et. al.<sup>19</sup>, o transplante da microbiota fecal de doadores saudáveis para receptores com síndrome metabólica forneceu evidências de que a microbiota pode melhorar a resistência à insulina e que os fenótipos metabólicos associados a obesidade podem ser transmissíveis através de bactérias fecais. Seus experimentos com camundongos livres de germes e gêmeos obesos e magros revelaram que os receptores capturaram de forma eficiente e reprodutível as características taxonômicas da microbiota do doador, sendo que o fenótipo de adiposidade aumentada foi transmissível. Como evidência, foi percebido que as alterações na massa adiposa dos camundongos que receberam a microbiota fecal de um cogêmeo obeso foi significativamente maior do que a mudança nos animais que receberam a microbiota do gêmeo magro, o que foi reprodutível em outros experimentos. Essas diferenças na adiposidade não puderam ser associadas, estatisticamente, ao consumo de ração ou com as respostas inflamatórias.<sup>19</sup>

Mais tarde Seganfredo et. al.<sup>20</sup> corroborou esses mesmos dados, pois seus estudos mostraram que o transplante fecal em camundongos discordantes para obesidade e comorbidades afetou o ganho de peso, a resistência à insulina e o desenvolvimento de doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas nos camundongos receptores.<sup>20</sup> Embora muitos estudos em camundongos tenha mostrado que o FMT pode ajudar a reverter a obesidade, não há evidências em humanos.<sup>23</sup> No entanto, segundo estudo de Caves-sierra et. al.<sup>23</sup> o FMT de doadores magros para pacientes com problemas metabólicos teve como resultado o aumento da sensibilidade à insulina nos receptores com síndrome metabólica após 6 semanas de infusão, sem alterações no peso corporal e nas medidas de adiposidade.<sup>23</sup> Esses achados também foram comprovados nos estudos de Halmos et. al.<sup>14</sup> e Seganfredo et. al.<sup>20</sup> onde comprovaram melhora na sensibilidade à insulina e na composição da microbiota intestinal.<sup>14,20</sup>

Um estudo inovador realizado por Leong et. al.<sup>26</sup>, teve como objetivo avaliar se o FMT utilizando o microbioma fecal encapsulado de doadores magros levaria a perda de peso e melhoraria o metabolismo em adolescentes com obesidade, obteve resultados positivos quanto a redução da adiposidade abdominal, mas não houve redução do Índice de Massa Corporal (IMC). Além disso, houve melhoras metabólicas transitórias e resolução da síndrome metabólica em muitos participantes.<sup>26</sup> Visar a composição da microbiota intestinal pode ser um tratamento potencial para a obesidade e o FMT pode ser uma nova opção terapêutica para a síndrome metabólica e a obesidade.<sup>25</sup>

Nessa perspectiva, atualmente, vários medicamentos são utilizados como opção terapêutica para obesidade, dentre eles podemos citar a liraglutida, semaglutida e Orlistat. A liraglutida é um análogo do GLP-1 que funciona estimulando a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas e inibindo a produção de glucagon em resposta a ingestão de alimentos.<sup>27</sup> Segundo estudo de Moreira et. al.<sup>27</sup>, há evidências de que o GLP-1 pode desempenhar um papel no epitélio intestinal correlacionando esses efeitos com alteração na microbiota intestinal. Isto porque após o tratamento com liraglutida, em camundongos alimentados com uma dieta hiperlipídica (HFD) houve aumento do filo Verucomicrobia - gênero *Akkermansia* e diminuição de Proteobactéria. Em camundongos obesos houve aumento do filo Thermotogae e do gênero *Johnsonella* e diminuição do filo Proteobactéria e do gênero *Prevotella*. Como resultado quanto ao tratamento da obesidade, os camundongos tiveram redução da glicose em jejum, melhora da tolerância à glicose e aumento da sensibilidade à insulina. Já nos ratos obesos houve uma diminuição de 7% da massa corporal.<sup>27</sup>

Por conseguinte, a liraglutida é capaz de modular a microbiota intestinal e agir como tratamento da obesidade através da redução do filo Proteobactéria e aumento de *Akkermansia muciniphila*.<sup>27</sup> Outro medicamento com mecanismo parecido a Liraglutida é a mais nova

medicação antidiabética Semaglutida. Segundo estudo de Christou et. al.<sup>28</sup> esse medicamento ainda não foi aprovado para o tratamento da obesidade, mas tem surgido como opção promissora, no entanto, ainda não há estudos comparando o seu uso com a modulação intestinal.<sup>28</sup> Além destes, o Orlistat é um medicamento muito utilizado para o tratamento da obesidade, por se tratar de um fármaco de venda livre e que demonstra diminuir cerca de 2,9% do peso corporal total. Ele induz a perda de peso inibindo a lipase na mucosa do estômago, intestino delgado e pâncreas, evitando assim que os triglicerídeos (TG) sejam decompostos em ácidos graxos e sejam absorvidos pelo intestino.<sup>29,30</sup>

Existem poucos estudos que relacionam o uso de Orlistat e a modulação da microbiota intestinal, mas segundo estudo de Ke et. al.<sup>29</sup> camundongos alimentados com dieta HFD e suplementados com Orlistat apresentaram uma diminuição da diversidade e riqueza microbiana, sendo Actinobactérias e Proteobactéria os grupos mais abundantes.<sup>29</sup> Essa diminuição, segundo o estudo de Jim et. al.<sup>30</sup>, pode acontecer devido ao fato de que o ambiente do intestino com altos níveis de triglicerídeos não é propício ao crescimento de certos micróbios intestinais, reduzindo a diversidade bacteriana. Ademais, outros medicamentos também possuem efeitos na modulação da microbiota intestinal, como o uso de metformina e antibióticos, por exemplo. Conhecida popularmente, a metformina é um fármaco utilizado para o controle do diabetes tipo 2 e tem grande influência na microbiota intestinal pois, segundo destacado no estudo de Adak et. al.<sup>3</sup>, após o tratamento com metformina observa-se um aumento nos produtores de butirato como *Roseburia spp.* e *Subdoligranulos spp.*, o que aumenta a sua eficácia para controlar os níveis de glicose no sangue.<sup>3</sup>

Nesse viés, podemos destacar também o uso de antibióticos, esses são projetados para atingir a microbiota patogênica e tratar as doenças infecciosas, no entanto como a maioria tem atividade de amplo espectro, acaba afetando também os membros da microbiota intestinal causando interrupção na sua coevolução com o hospedeiro. Essas interrupções podem causar problemas de saúde agudos e crônicos como a obesidade, diarreia e disbiose intestinais, pois um de seus mecanismos de modulação consiste em diminuição da produção de SCFAs, perturbação da homeostase intestinal e da integridade das defesas intestinais.<sup>22</sup> Em outros casos, a antibioticoterapia pode prevenir a obesidade, devido a sua ação na diminuição de bactérias que liberam Lipopolissacarídeos e, consequentemente, diminuindo LPS na corrente sanguínea, reduzindo a permeabilidade intestinal, reduzindo o estresse oxidativo e a infiltração de macrófagos e diminuindo a inflamação causada pela obesidade.<sup>14,22</sup> Diversos estudos mostram que a microbiota intestinal tem ação no metabolismo de diversos fármacos e pode modular sua eficácia e seus efeitos colaterais, assim como a microbiota pode ser modulada pelos medicamentos.<sup>30</sup>

A medicação oral é, sem dúvidas, uma boa abordagem para combater a obesidade e suas complicações em humanos, no entanto, a cirurgia bariátrica tem sido o procedimento mais utilizado e bem-sucedido para o tratamento da obesidade a curto e longo prazo, além de ser uma ótima opção terapêutica para comorbidades como diabetes tipo 2, hipertensão e esteatose hepática.<sup>4,14,30</sup> O tratamento cirúrgico da obesidade é realizado em adolescentes e adultos com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou com  $IMC = 35 \text{ kg/m}^2$  com comorbidades associadas a obesidade, sendo realizado de três formas diferentes: banda gástrica ajustável, gastrectomia vertical (Sleeve) e bypass gastrojejunal em Y de Roux.<sup>4</sup> Dependendo da técnica utilizada haverá alterações características na microbiota intestinal, entretanto, segundo o estudo de Debedat et. al.<sup>31</sup> a cirurgia bariátrica, independente da técnica, mostrou aumentar a proliferação de bactérias intestinais em riqueza e diversidade.<sup>20,31,32</sup>

A alteração mais relatada da microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica é a diminuição de Firmicutes e o aumento de Bacteroidetes, Proteobactéria e *A. muciniphila*, pois o aumento da acidez gástrica favorece a presença dessas bactérias.<sup>24,31,32</sup> Quando comparamos as duas técnicas mais utilizadas, sleeve e bypass, percebe-se que devido a bypass causar uma alteração

de maior grau na anatomia do intestino, ela exibe efeitos mais significativos na microbiota intestinal, em comparação com a sleeve.<sup>24,32</sup> Segundo estudo de Ciobârcă et. al.<sup>24</sup> a técnica bypass aumenta a proporção de Bacteroidetes enquanto a sleeve diminui, em ambas ocorre o aumento da *A. muciniphila*.<sup>24</sup> A cirurgia bariátrica de forma geral restabelece uma microbiota mais saudável juntamente com um perfil metabólico mais magro, essa modulação da microbiota contribui para uma diminuição da massa gorda e um aumento da massa magra. Entretanto, não é capaz de reverter completamente a baixa diversidade da microbiota obesa, restaurando, apenas, parcialmente o desequilíbrio microbiano.<sup>31,32</sup> A correção parcial da disbiose intestinal pode estar envolvida com a recuperação tardia do peso e o reaparecimento de comorbidades relacionadas a obesidade a longo prazo.<sup>24,31</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revisou a literatura referente a obesidade e sua relação com a microbiota intestinal, destacando principalmente a modulação da microbiota intestinal para o tratamento da obesidade. Evidenciou que a obesidade é uma doença crônica e multifatorial, a qual se correlaciona com diversas outras patologias, como a diabetes tipo 2 e a esteatose hepática, por exemplo. Além de estar fortemente associada ao desenvolvimento da síndrome metabólica e, consequentemente, as doenças cardiovasculares, sendo essa, uma das principais causas de mortalidade no mundo. Quanto a microbiota humana, podemos afirmar que é uma comunidade complexa que possui uma relação de mutualismo com o ser humano, onde ambos se beneficiam dessa relação. Possui um papel fundamental no metabolismo do ser humano, pois desenvolve muitos processos que o hospedeiro não é capaz de realizar. O desequilíbrio da microbiota intestinal, a disbiose, está intimamente relacionada com a endotoxemia metabólica, e essa, por sua vez, corrobora para o desenvolvimento e manutenção da inflamação do tecido adiposo, causando distúrbios metabólicos como a obesidade.

Ademais, destacou-se o uso de técnicas que modulam a microbiota intestinal, a fim de tratar a obesidade. Dos achados, pode se verificar que a associação de uma dieta balanceada e o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos teve relação positiva com a redução do peso e melhora metabólica. Evidenciou também que o uso de medicação oral como a Liraglutida e o Orlistat podem modular a microbiota intestinal e combater a obesidade. No entanto, todos esses métodos irão depender da microbiota intestinal basal de cada organismo. Nessa perspectiva, podemos também salientar o uso do transplante de microbiota fecal, o qual vem obtendo resultados positivos quanto a redução da adiposidade abdominal, sendo essa uma nova opção terapêutica para a obesidade. Por fim, o procedimento mais utilizado e bem-sucedido para o tratamento da obesidade é a cirurgia bariátrica, independente da técnica utilizada tem como resultado a proliferação e a riqueza da diversidade da microbiota intestinal. No entanto, ela não é capaz de reestabelecer completamente a microbiota intestinal, e essa correção parcial da disbiose intestinal, pode estar relacionada a recuperação tardia do peso e o reaparecimento de comorbidades em pacientes bariátricos.

Por conseguinte, mais estudos devem ser realizados visando a modulação da microbiota intestinal para o tratamento da obesidade, principalmente quando falamos na recuperação de peso após a cirurgia bariátrica. Pesquisas adicionais devem ser realizadas a fim de encontrar métodos que auxiliem a correção da microbiota intestinal causada pela cirurgia, visando uma correção completa da disbiose intestinal após o procedimento.

## REFERÊNCIAS

1. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology*. July 2016;31(4):283–93. Doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>.
2. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. Feb 2018;11(1):1–10. Doi: <http://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
3. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. Feb 2019;76(3):473–93. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
4. Frigolet ME, Dong-Hoon K, Canizales-Quinteros S, Gutiérrez-Aguilar R. Obesidad, tejido adiposo y cirugía bariátrica. *BMHIM*. Feb 2020;77(1):3276. Doi: <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000115>.
5. Oliveira CBC de, Brito LA, Freitas MA, Souza MPA de, Rêgo JM da C, Machado RJDA. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. *J Health Biol Sci*. Jan 2020;8(1):1. Doi: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.2785.p1-5.2020>.
6. Romieu EI, Dossus L, Willett WC. Energy balance and obesity. *IARC*; 2017. Doi: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Working-Group-Reports/Energy-Balance-And-Obesity-2017>.
7. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. Jan 2018;36(1):14–20. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.
8. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. Ago 2017;11(8):215–25. Doi: <http://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
9. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *IJMS*. Jan 2022;23(2):786. Doi: <http://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
10. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. fevereiro de 2018;20(2):12. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
11. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. July 2017;22(4):365–7. Doi: <https://doi.org/10.1177/1074248416686187>.
12. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. Dez 2019;20(4):461–72. Doi: <http://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>.
13. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal*. May 2016;92(1087):286–300. Doi: <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>.
14. Halmos T, Suba I. A bélbakterióta élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában. *Orvosi Hetilap*. Jan 2016;157(1):13–22. Doi: <https://doi.org/10.1556/650.2015.30296>.
15. Silva ST, Santos CA, Bressan J. Microbiota intestinal; relevancia para la obesidad y la modulación de los prebióticos y probióticos. *Nutricion Hospitalaria*. July 2013;(4):1039–48. Doi: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6525>.

16. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Jan 2019;16(1):35–56. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>.
17. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. Nov 2018;30(6):271–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>.
18. Luoto R, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Reshaping the Gut Microbiota at an Early Age: Functional Impact on Obesity Risk? *Ann Nutr Metab*. 2013;63(Suppl. 2):17–26. Doi: <http://doi.org/10.1159/000354896>.
19. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science*. 6 de setembro de 2013;341(6150):1241214. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
20. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande DS, Spolidoro JVN, et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review: Weight-loss impact on gut microbiota. *Obesity Reviews*. agosto de 2017;18(8):832–51. Doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12541>
21. Salles BIM, Cioffi D, Ferreira SRG. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr*. dezembro de 2020;12(1):98. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00603-6>
22. Chen J, He X, Huang J. Diet Effects in Gut Microbiome and Obesity: Diet effects in gut microbiome and obesity.... *Journal of Food Science*. abril de 2014;79(4):R442–51. Doi: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12397>
23. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*. janeiro de 2019;10:S17–30. Doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>
24. Ciobârcă D, Cătoi AF, Copăescu C, Miere D, Crișan G. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients*. 16 de janeiro de 2020;12(1):235. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010235>
25. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *Clinical Laboratory Analysis [Internet]*. maio de 2022 [citado 13 de julho de 2023];36(5). Doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
26. Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, et al. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 21 de dezembro de 2020;3(12):e2030415. Doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
27. Moreira G, Azevedo F, Ribeiro L, Santos A, Guadagnini D, Gama P, et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. dezembro de 2018;62:143–54. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.009>
28. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obesity Reviews*. junho de 2019;20(6):805–15. Doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12839>
29. Ke J, An Y, Cao B, Lang J, Wu N, Zhao D. Orlistat-Induced Gut Microbiota Modification in Obese Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 8 de abril de 2020;2020:1–9. Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9818349>
30. Jin J, Wang J, Cheng R, Ren Y, Miao Z, Luo Y, et al. Orlistat and ezetimibe could differently alleviate the high-fat diet-induced obesity phenotype by modulating the gut

- microbiota. *Front Microbiol.* 15 de agosto de 2022;13:908327. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.908327>
31. Debédát J, Clément K, Aron-Wisnewsky J. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep.* setembro de 2019;8(3):229–42. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00351-3>
  32. Georgiou K, Belev NA, Koutouratsas T, Katifelis H, Gazouli M. Gut microbiome: Linking together obesity, bariatric surgery and associated clinical outcomes under a single focus. *WJGP.* 22 de maio de 2022;13(3):59–72. Doi: <https://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v13.i3.59>

### 3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Este estudo revisou a literatura referente a obesidade e sua relação com a microbiota intestinal, destacando principalmente a modulação da microbiota intestinal para o tratamento da obesidade. Evidenciou que a obesidade é uma doença crônica e multifatorial, na qual se correlaciona com diversas outras patologias, como a diabetes tipo 2 e a esteatose hepática, por exemplo. Além de estar fortemente associada ao desenvolvimento da síndrome metabólica e consequentemente as doenças cardiovasculares, sendo essa, uma das principais causas de mortalidade no mundo. Quanto a microbiota humana, podemos afirmar que é uma comunidade complexa que possui uma relação de mutualismo com o ser humano, onde ambos se beneficiam dessa relação. Possui um papel fundamental no metabolismo do ser humano, pois desenvolve muitos processos que o hospedeiro não é capaz de realizar. O desequilíbrio da microbiota intestinal, a disbiose, está intimamente relacionada com a endotoxemia metabólica, e essa, por sua vez, corrobora para o desenvolvimento e manutenção da inflamação do tecido adiposo, causando distúrbios metabólicos como a obesidade.

Ademais destacou-se o uso de técnicas que modulam a microbiota intestinal, a fim de tratar a obesidade. Dos achados, pode se verificar que a associação de uma dieta balanceada e o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos teve relação positiva com a redução do peso e melhora metabólica. Evidenciou também que o uso de medicação oral como a liraglutida e o Orlistat podem modular a microbiota intestinal e combater a obesidade. No entanto todos esses métodos irão depender da microbiota intestinal basal de cada organismo. Nessa perspectiva, podemos também salientar o uso do transplante de microbiota fecal, o qual vem obtendo-se resultados positivos quanto a redução da adiposidade abdominal, sendo essa uma nova opção terapêutica para a obesidade. Por fim, o procedimento mais utilizado e bem-sucedido para o tratamento da obesidade é a cirurgia bariátrica, independente da técnica utilizada tem como resultado a proliferação e a riqueza da diversidade da microbiota intestinal. No entanto ela não é capaz de reestabelecer completamente a microbiota intestinal, e essa correção parcial da disbiose intestinal, pode estar relacionada a recuperação tardia do peso e o reaparecimento de comorbidades em pacientes bariátricos.

Por conseguinte, mais estudos devem ser realizados visando a modulação da microbiota intestinal para o tratamento da obesidade, principalmente quando falamos no reganho de peso após a cirurgia bariátrica. Pesquisas adicionais devem ser feitas a fim de encontrar métodos que auxiliem a correção da microbiota intestinal causada pela cirurgia, visando uma correção completa da disbiose intestinal após o procedimento, diminuindo o reganho de peso.

## REFERÊNCIAS

1. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *Clinical Laboratory Analysis* [Internet]. maio de 2022 [citado 13 de julho de 2023];36(5). Doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
2. Georgiou K, Belev NA, Koutouratsas T, Katifelis H, Gazouli M. Gut microbiome: Linking together obesity, bariatric surgery and associated clinical outcomes under a single focus. *WJGP*. 22 de maio de 2022;13(3):59–72. Doi: <https://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v13.i3.59>
3. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande DS, Spolidoro JVN, et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review: Weight-loss impact on gut microbiota. *Obesity Reviews*. agosto de 2017;18(8):832–51. Doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12541>
4. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*. janeiro de 2019;10:S17–30. Doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>
5. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. Fev 2018;11(1):1–10. Doi: <http://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
6. Halmos T, Suba I. A bélbakterióta élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában. *Orvosi Hetilap*. Jan 2016;157(1):13–22. Doi: <https://doi.org/10.1556/650.2015.30296>.

## ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA INTERDISCIPLINAR DE PROMOÇÃO DA SAÚDE



INFORMAR TIPO DE ARTIGO (ARTIGO DE REVISÃO / ARTIGO ORIGINAL / ESTUDO DE CASO)

**TÍTULO CENTRALIZADO EM NEGRITO, CAIXA ALTA,**  
(fonte TNR-18): subtítulo em letras minúsculas negrito e  
espaçamento simples

**Título em inglês em negrito e centralizado (fonte TNR-14)**

**Título em espanhol e centralizado (fonte TNR-14)**

**RESUMO** (fonte TNR 10 – alinhado à esquerda - caixa alta)

**Introdução:** o texto deve estar em TNR 10, justificado e espaçamento simples. O resumo deve apresentar até 300 palavras, sem referências bibliográficas, estruturado de forma a conter: introdução (tema central do manuscrito), objetivo, método, resultados e conclusões ou considerações finais. Esses marcadores devem apresentar a inicial maiúscula, em negrito e seguido de dois pontos. Na sequência, após os dois pontos, deve-se iniciar o texto com letra minúscula. **Objetivo:** apresentar objetivo simples, claro e direto. **Método:** síntese do delineamento, principais métodos e instrumentos de pesquisa. Omitir qualquer informação que possa identificar os autores e instituições do manuscrito, assim como número de parecer do comitê de ética. **Resultados:** síntese dos principais resultados do estudo. **Conclusão:** síntese das conclusões do estudo.

**Palavras-chave:** Palavra-chave 1; Palavra-chave 2; Palavra-chave 3; Palavra-chave 4. Apresentar de três a cinco palavras-chave, que constem obrigatoriamente no Medical Subject Headings, do Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) ou nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

**ABSTRACT**

**Introduction:** o abstract deve seguir as mesmas normas do resumo e palavra-chaves. **Objective:** xxx. **Method:** xxx. **Results:** xxxx. **Conclusion:** xxxx.

**Keywords:** Keyword 1; Keyword 2; Keyword 3; Keyword 4.

**RESUMEN**

**Introducción:** o resumen deve seguir as mesmas normas do resumo e palavra-chaves. **Objetivo:** xxx. **Método:** xxx. **Resultados:** xxx. **Conclusión:** xxx.

**Palabra Clave:** Palavra Clave 1; Palavra Clave 2; Palavra Clave 3; Palavra Clave 4.

## **INTRODUÇÃO** (nova página, TNR 12, títulos principais em caixa alta, negrito, alinhado à esquerda, adicionar um espaço após)

As definições de página design do manuscrito devem seguir as seguintes regras: papel tamanho A4, com margens de 2,5 cm, sem numerar linhas ou parágrafos.

Os artigos devem apresentar introdução (com definição clara dos objetivos do texto), metodologia, análise/discussão dos resultados e conclusões/considerações finais. Deve conter justificativa objetiva para o estudo, com referências pertinentes ao assunto, sem realizar uma revisão extensa; ao final da introdução deve conter o objetivo do artigo.

O corpo do texto deve ser digitado com fonte TNR 12, em espaçamento simples, alinhamento justificado. Cada parágrafo novo deve ter recuo de 1 cm. As referências devem ser numeradas na sequência em que aparecem no texto. As referências citadas somente em legendas de tabelas ou figuras devem ser numeradas de acordo com uma sequência estabelecida pela primeira menção da tabela ou da figura no texto. Atentar para numeração das referências sempre se localizarem **após** o ponto ou vírgula. Quando forem citadas duas ou mais referências, a numeração deve ser separada por vírgulas se não há sequência de número, por exemplo para citar as referências 1, 3 e 7, utiliza-se <sup>1,3,7</sup>. Quando as referências forem em sequência, por exemplo 1,2,3,4,5, deve-se utilizar um traço para separação, por exemplo<sup>1-5</sup>. O ano de publicação não deve aparecer, contado quando citados diretamente escritos com mais de 3 autores, deve-se indicar o nome do primeiro autor seguido de "et al." sem itálico, por exemplo: Freire et al.<sup>3</sup>

## **MÉTODO**

Descrever claramente a amostra utilizada, omitir informações do local em que a pesquisa foi realizada a fim de garantir sua versão cega, exemplo: Esse projeto de pesquisa foi realizado junto a Universidade XXXX (colocar X em vermelho). Omitir o termo de consentimento para estudos experimentais envolvendo humanos e número do parecer do Comitê de Ética (envio do parecer como suplemento e omitir a informação no corpo do manuscrito em sua primeira versão a fim de garantir sua versão cega, exemplo: Esse projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa sob o parecer nº XXXX (colocar X em vermelho). Os autores deverão adicionar as informações suprimidas na versão final, após o manuscrito ser aprovado.

A identificação dos métodos, aparelhos (fabricantes e endereço entre parênteses) e procedimentos utilizados de modo suficientemente detalhado, de forma a permitir a reprodução dos resultados pelos leitores. A descrição breve e referências de métodos publicados, mas não amplamente conhecidos. A descrição de métodos novos ou modificados. Quando pertinente, incluir a análise estatística utilizada, bem como os programas utilizados.

Considera-se **indispensável** mencionar a aprovação por Comitê de Ética para projetos que contemplem metodologias que envolvam quaisquer tipos de interação com seres humanos, como entrevistas e observações. Para qualquer trabalho que envolva indiretamente indivíduos é fundamental que os autores assumam que todos os preceitos éticos foram seguidos.

## **RESULTADOS ou RESULTADOS E DISCUSSÃO** (escolher)

Apresentar os resultados em sequência lógica, em forma de texto, tabelas e ilustrações. Evitar repetição excessiva de dados em Tabelas ou ilustrações e no texto. Enfatizar somente observações importantes.

**Subtítulos (em negrito, alinhado à esquerda, inicial em maiúsculo, espaço antes e depois)**

Quando necessário o texto pode ser subdividido por subtítulos.

## **Tabelas**

As tabelas devem ser apresentadas no corpo do texto em formato editável. Incluir as Tabelas com Legenda no cabeçalho e numeradas em ordem crescente em números romanos. Deve incluir o teste estatístico empregado e o significado de todas as abreviaturas. Todas as Tabelas devem ser referidas no texto. Observar o limite de combinado de Tabelas e Figuras de acordo com o Tipo de Artigo.

As tabelas devem ser elaboradas em TNR 10, espaçamento 1,0 devendo ser planejadas para ter como largura da página. Ajustar a tabela automaticamente a janela na aba “Layout”. Cada tabela deve possuir um título sucinto; itens explicativos devem estar ao pé da tabela. A tabela não deve conter casas decimais irrelevantes. As abreviaturas devem estar de acordo com as utilizadas no texto e nas figuras. Os códigos de identificação de itens da tabela devem estar listados na ordem de surgimento no sentido horizontal e devem ser identificados pelos símbolos padrão.

Exemplo de tabela:

**Tabela 1** – título da tabela (TNR 12, alinhada à esquerda) - opcional

---

(TNR 10, espaçamento simples, sem recuo))
---

---

\* Texto.... (TNR 10, espaçamento simples)

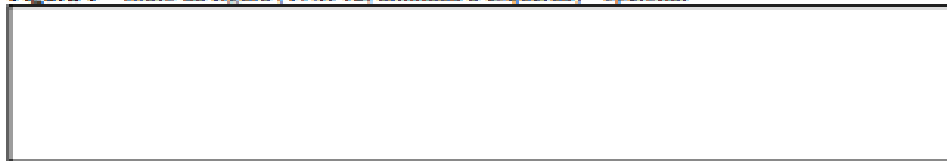
\* Sigla: significado

Quando a autoria da tabela for dos autores não é necessário indicar autoria própria na legenda.

## **Figuras**

Figuras devem ser incluídas em arquivos individuais nos formatos jpg ou gif, com no máximo 90 dpi de resolução, legíveis nas cores preto, branco ou escala de cinza. As legendas das Figuras devem vir incluídas no texto, no mesmo arquivo. Serão aceitas fotos ou figuras em preto-e-branco. Figuras coloridas poderão ser publicadas quando forem essenciais para o conteúdo científico do artigo. Figuras coloridas poderão ser incluídas na versão eletrônica do artigo sem custo adicional para os autores. Os desenhos das figuras devem ser consistentes e tão simples quanto possível. Não utilizar tons de cinza. Todas as linhas devem ser sólidas. Para gráficos de barra, por exemplo, utilizar barras brancas, pretas, com linhas diagonais nas duas direções, linhas em xadrez, linhas horizontais e verticais. A RIPS desestimula o envio de fotografias de equipamentos e animais. Utilizar fontes de no mínimo 10 pontos para letras, números e símbolos, com espaçamento e alinhamento adequados. Quando a figura representar uma fotografia ou qualquer exame físico ou clínico por imagem, sugerimos incluir a escala de tamanho quando pertinente.

**Figura 1** – título da figura (TNR 12, alinhada à esquerda) - opcional



Legenda: (TNR 10, espaçamento simples, alinhamento à esquerda)

Quando a autoria da figura for dos autores não é necessário indicar autoria própria na legenda.

## **DISCUSSÃO (remover se Resultados e Discussão forem agrupados)**

Dar ênfase nos aspectos originais e importantes do estudo, evitando repetir em detalhes dados já apresentados na Introdução e nos Resultados. Apresentar relevância e limitações dos achados, confrontando com os dados da literatura, incluindo implicações para futuros estudos. O texto deve ligar as conclusões com os objetivos do estudo.

Citações e falas (entrevistas) curtas, com menos de 40 palavras, devem ser apresentadas no corpo do texto, entre aspas, sem destaques ou recuos, informando a página da citação. A exemplo: “A articulação de políticas públicas municipais saudáveis, a ação intersetorial e a participação comunitária constituem as bases para o processo de estruturação de um município saudável” (p. 176).<sup>1</sup>

Citações e falas (entrevistas) longas, com mais de 40 palavras, devem ser apresentadas em novo parágrafo, sem aspas, em itálico, com recuo de 1 cm em todo texto, TNR10. Deve ser informada a página da citação. Exemplo:

Segundo a Lei nº 8080<sup>1</sup>:

*Art. 6º. Então incluídas ainda no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS):*

*I - a execução de ações:*

*a) de vigilância sanitária;*

*b) de vigilância epidemiológica;*

*c) de saúde do trabalhador; e*

*d) de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica. (p. 1)*

## **CONCLUSÃO ou CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Essa seção deve ser sucinta e sem referências, resumizando as conclusões que podem ser tiradas a partir do estudo. Recomendações podem ser incluídas, quando relevantes.

## **AGRADECIMENTOS**

Contribuições que justificam agradecimentos, mas não autoria. Fontes de financiamento e apoio de uma forma geral.

## REFERÊNCIAS

(único título que deve ser centralizado)

Pelo menos 40% das referências sejam internacionais publicadas nos últimos 5 anos.

A RIPS adota as “**Normas de Vancouver**”, e devem seguir as regras do NLM’s International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). NLM’s Citing Medicine, 2nd edition ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/)).

Alguns exemplos mais comuns são mostrados abaixo. Para os casos não mostrados aqui, consultar a referência acima. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o NLM Catalog: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Se o periódico não constar dessa lista, colocar o nome por extenso. Deve-se evitar utilizar “comunicações pessoais” ou “observações não publicadas” como referências. Um resumo apresentado deve ser utilizado somente se for a única fonte de informação.

A exatidão das referências constantes na listagem e a correta citação no texto são de exclusiva responsabilidade dos autores. Listar todos os autores.

As referências devem ser apresentadas com espaço simples, TNR 12, alinhamento justificado. Devem ser numeradas na sequência em que aparecem no texto. As referências citadas somente em legendas de tabelas ou figuras devem ser numeradas de acordo com uma sequência estabelecida pela primeira menção da tabela ou da figura no texto. Todos os autores devem ser incluídos na referência, mesmo que citados “et al.” no texto.

Formatar conforme os exemplos:

1. Silva LIL, Santos MS, **(inserir todos os autores)**. Título do artigo. Revista abreviada – ano: volume(número):página. doi: <http://dx.doi.org/10.1000000000000000> **(em artigos que tiverem)**. (Todos os links devem estar ativos)

### *Artigos de periódicos*

1. Bouchard C, Antunes-Correa LM, Ashley EA, Franklin N, Hwang PM, Mattsson CM, Negro CE, Phillips SA, Sarzynski MA, Wang PY, Wheeler MT. Personalized preventive medicine: genetics and the response to regular exercise in preventive interventions. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57(4):337-46. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.08.005>

2. Costa AIS, Chaves MD. Dor em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico. *Rev Dor* 2002;13(1):45-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132012000100008>

### *Volume com suplemento*

3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference. *Chest* 2004;126(Suppl 3):338S-40.

### *Número com suplemento*

4. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Moraes Neto OL. Inquéritos nacionais de saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11 (2 Supl 1):159-67.

### *Autoria institucional*

5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 2436 de 21 de setembro de 2017. Brasília: Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2017.

*Revista Interdisciplinar de Promoção da Saúde, Santa Cruz do Sul, n(x), jan./mar. 202x. ISSN: 2595-3664*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.XXXXXX>

*Livros*

6. Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press. 2005. 194 p.

*Capítulo de livro*

7. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

*Anais de congresso*

8. Santos C, Borges AM. Educação em saúde: um relato de experiência sobre sala de espera. In: II Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Promoção da Saúde. Interdisciplinaridade na Promoção da Saúde. 2016 out 18-20; Santa Cruz do Sul. Santa Cruz do Sul: Programa de Mestrado em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC; 2016.

*Portarias e Leis*

9. Brasil. Lei nº. 8.080, dia 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, set. 1990.

*Tese e dissertações*

10. Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. PhD [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

11. Hincks CL. The detection and characterisation of novel papillomaviruses. Biomedical Science, Honours [thesis]. Murdoch (WA): Murdoch University; 2001.

*Documentos eletrônicos*

12. Instituto Australiano de Saúde e Bem-Estar. Doenças crônicas e fatores de risco associados [documento na Internet]. Canberra: o Instituto; 2004 [atualizado em 22 de junho de 2005; citado em 30 de junho de 2005]. Disponível em: <http://www.aihw.gov.au/cdarf/index.cfm>.

Recebido em: [preenchimento da revista]

Aceito em: [preenchimento da revista]