

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE BIOMEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM BIOMEDICINA

Deila Adermise Ferreira Santos Lopes Semedo

**ESTUDO DA MICROBIOTA HUMANA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO
COM A OBESIDADE - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Porto Alegre

2022

Deila Adermise Ferreira Santos Lopes Semedo

**ESTUDO DA MICROBIOTA HUMANA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO
COM A OBESIDADE - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação 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 Bacharela em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Gertrudes Corção

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Semedo, Deila Adermise Ferreira Santos Lopes
Estudo da microbiota humana intestinal e sua
relação com a obesidade - uma revisão de literatura /
Deila Adermise Ferreira Santos Lopes Semedo. -- 2022.
39 f.
Orientadora: Gertrudes Corção.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Obesidade. 2. Microbiota. 3. Microbiota
intestinal humana. I. Corção, Gertrudes, orient. II.
Titulo.

Deila Adermise Ferreira Santos Lopes Semedo

**ESTUDO DA MICROBIOTA HUMANA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO
COM A OBESIDADE - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação 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 Bacharela em Biomedicina.

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Marisa da Costa - DEMIP/ICBS/UFRGS

Me. Alexandre Kleber Silveira - UFRGS

Profª. Gertrudes Corção - DEMIP/ICBS/UFRGS (orientadora)

AGRADECIMENTO

À Deus, pelo dom da vida e por durante todos esses anos ter me guiado, ter sido minha fortaleza e por ter colocado tantas pessoas especiais em minha vida.

À minha mãe e ao meu pai, por serem meus maiores incentivadores e por todo suporte, carinho, amor e apoio incondicional, por acreditarem em mim e nos meus sonhos e por me ajudar a realizar cada um deles.

À professora Gertrudes Corção por toda paciência e dedicação como minha docente e por ter aceitado ser a orientadora desse projeto.

À Lolinha e às minhas madrinhas Maria da Graça e Solange por todo amor, carinho, cuidado e apoio de sempre.

Às minhas irmãs, Diana e Nilce por serem a minha maior motivação para sonhar e vencer.

À toda minha família e principalmente meus primos Marybel, Titi, Rafael, Vanessa, Melissa, João Júnior e Cinthia, por serem os melhores do mundo e por sempre estarem ao meu lado.

À Ana Olívia, por ter sido a melhor companheira que eu poderia ter durante todos esses anos. Por cada sorriso e choro compartilhados, por cada presente trocado ou noites em claro estudando. Por não me ter deixado desistir quando eu achei que não aguentaria e por ter acreditado em mim quando nem eu acreditava.

À Jocilene e à Lavinia, por terem sido as primeiras a me receber, acolher e dar todo o carinho e suporte necessário.

À Daphne, Mari, Rafa, Simone e Débora, por serem fonte de apoio, amor e motivação. Por serem os melhores colegas e amigos que a universidade poderia ter me dado e por nunca terem soltado a minha mão.

À Zélia, Vicky, Léo, Liane e Elias por serem os melhores irmãos que meu coração poderia ter escolhido e por caminharem junto comigo por todo esse tempo.

Aos meus amigos de sempre e para sempre, Tony, Hermes, Melany e Jen por nunca terem saído do meu lado e por todo o apoio.

À Elyane, Karen e Simone, por durante esses dois últimos anos serem as melhores amigas que eu poderia ter.

A todos os amigos que fiz na CEUPA (Casa do Estudante Universitário de Porto Alegre), principalmente Maycon, Gustavo, Guti, Gabi, Giordano, Márcia, Victor, Carlos e Jéssica por toda a parceria (principalmente nesse último semestre).

Por fim, a todos os que de alguma forma fizeram parte da minha história e desse trabalho. Muito Obrigada!

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	JUSTIFICATIVA	9
1.2	OBJETIVOS	9
1.2.1	Objetivo geral	9
1.2.2	Objetivo específicos	9
2	ARTIGO CIENTÍFICO	10
3	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	34
	REFERÊNCIAS	35
	ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA NUTRIENTS	40

RESUMO

A obesidade é atualmente considerada uma epidemia global. As projeções indicam que se nada for feito, em 2025 40% da população mundial poderá apresentar algum tipo de sobrepeso e obesidade. O estilo de vida levado pelo mundo ocidental com uma alimentação hipercalórica e com pouca variedade nutricional aliados à uma vida sedentária, contribuem para números tão elevados. A microbiota intestinal tem despertado cada vez mais interesse da comunidade científica devido ao seu envolvimento com variados processos fisiológicos e etiologia de algumas patologias e nos últimos anos sua relação com a obesidade tem sido explorada. A obesidade está frequentemente relacionada com a diminuição da diversidade bacteriana intestinal e isso influencia diretamente a funcionalidade e eficiência da microbiota intestinal. O estudo da microbiota intestinal e da obesidade revelou existir uma relação íntima de causalidade entre ambas, mostrando que a sua composição e diversidade varia consideravelmente entre indivíduos saudáveis e obesos. Desvendar essa relação e os mistérios que ela compreende e encontrar possíveis alternativas para a sua modulação são os principais objetivos dos pesquisadores. O presente trabalho é uma revisão do que fornece a literatura dos últimos anos sobre a microbiota intestinal e a sua relação com a obesidade de modo a ter conhecimento do que já se tem sobre o tema. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados que resultou, num primeiro momento, em 444 artigos que poderiam ser utilizados para a presente revisão. Dentre esses, 290 artigos da plataforma PubMed, 6 da plataforma Lilacs, 16 da plataforma Web of Science, 130 do Google Acadêmico e 2 da Scielo. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiam os parâmetros de interesse estabelecidos pela metodologia deste trabalho e por isso foram então selecionados 204 artigos para leitura do resumo e excluídos aqueles que não se revelaram ser interessantes para o tema em estudo. Feito a leitura dos resumos, foram selecionados 75 artigos que inicialmente preenchiam os critérios propostos e que foram lidos na sua integralidade. Na seleção final, artigos foram utilizados para a elaboração do presente trabalho. Ao final do trabalho, ficou claro a relação de causalidade entre a microbiota e a obesidade, porém, ainda falta clarificar como ela se estabelece e como tirar possíveis vantagens de tal relação.

Palavras-chave: obesidade; microbiota; microbiota intestinal humana.

ABSTRACT

Obesity is currently considered a global epidemic. The world indicates that if nothing is done, in 2025, 40% of the population could be overweight and obese. The western nutritional style with a hypercaloric diet and little nutritional variety combined with a sedentary life, contribute to such high numbers. The gut microbiota has attracted increasing interest from the scientific community due to its involvement with various physiological processes and etiology of some pathologies and in recent years its relationship with obesity has been explored. Obesity is often related to a decrease in intestinal bacterial diversity and this directly influences the functionality and efficiency of the gut microbiota. The study of the gut microbiota and obesity revealed an intimate causal connection between them, showing that their composition and diversity varies considerably between healthy and obese individuals. Unraveling this connection and the mysteries it comprises and also finding possible alternatives for its modulation are the main goals of the researchers. This work is a review of what has been provided in the literature, in recent years, on the gut microbiota and its relation with obesity in order to have knowledge of what is already available on the subject. For this, a bibliographic search was carried out in different databases that resulted, at first, in 444 articles that could be used for the present review. Among these, 290 articles from the PubMed platform, 6 from the Lilacs platform, 16 from the Web of Science platform, 130 from Google Scholar and 2 from Scielo. After reading the titles of the articles, it was noticed that some of them were repeated in the different bases and others did not fulfill the parameters of interest established by the methodology of this work and therefore 204 articles were selected for reading the abstract and those that did not prove to be interesting for the topic under study were excluded. After reading the abstracts, 75 articles were selected that initially met the proposed criteria and were read in their entirety. In the final selection, articles were used for the preparation of this work. At the end of the work, the causal relation between the microbiota and obesity became clear, however, it still remains to be clarified how it is established and how to take possible advantages from such a connection.

Keywords: obesity; microbiota; human gut microbiota.

1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal nada mais é do que uma população dinâmica e variada que tem na sua composição desde bactérias e fungos passando por protozoários, archeas e vírus [1].

Centenas de bactérias colonizam o trato gastrointestinal em toda sua extensão, estando sua maioria concentrada no íleo e no cólon [2]. Quando em quantidades corretas e mantendo a composição variada, a microbiota intestinal confere proteção e mantém o equilíbrio dinâmico do trato gastrointestinal. Gêneros como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* fazem parte das espécies que contribuem para o bom funcionamento do trato gastrointestinal [3]. Por outro lado, assim como há espécies que quando altamente presentes, conferem proteção, há outras que em elevadas quantidades são prejudiciais, como por exemplo o *Clostridium* está associado à disbiose da microbiota intestinal [4].

Esse dinamismo da microbiota pode ser afetada e alterada por alguns fatores como o estilo de vida no geral, idade, dieta [5].

A alteração da regulação da homeostase intestinal e alteração da população microbiana intestinal tem sido associadas a doenças crônicas, como o câncer colorretal, doença inflamatória intestinal e a obesidade [6].

A obesidade já é considerada um problema de saúde pública e por isso é alvo de muita atenção dos órgãos de saúde e da comunidade científica. Se sabe que a obesidade pode conduzir ao aumento do risco para o desenvolvimento de várias doenças do trato gastrointestinal e por isso, cada vez mais, tem se buscado entender a relação entre a obesidade e a microbiota tendo em conta que em todas essas patologias que envolvem o trato gastrointestinal se nota alguma variação no equilíbrio dinâmico da microbiota [7].

Tendo em conta a importância e relevância do assunto, cada vez mais estudos relacionando um assunto ao outro tem sido feito e este trabalho pretende revisar o que já se sabe sobre eles e quais as conclusões e perspectivas podem se tirar sobre o tema.

1.1 JUSTIFICATIVA

O aumento no número de pessoas obesas a nível mundial tem despertado alguma preocupação na comunidade médica. A relação estabelecida entre a microbiota e obesidade é já há algum tempo alvo da comunidade científica. Os recentes achados sobre essa relação indicaram novos caminhos passíveis de investigação para se entender melhor como essa relação é estabelecida, quais as suas consequências e como a sua possível modulação pode contribuir para solucionar o problema de saúde pública como já é tratada a obesidade. O objetivo do presente é reunir os dados mais recentes acerca do tema e as perspectivas para o futuro.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente projeto é fazer uma revisão da literatura disponível acerca de estudos sobre a relação entre a microbiota intestinal e obesidade.

1.2.2 Objetivo específicos

- I. Escolher os melhores indicadores informativos disponíveis na bibliografia sobre o tema;
- II. Elucidar como os resultados vistos podem ser aplicados na prática clínica;
- III. Determinar qual a importância e relevância do tema em estudo.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

ESTUDO DA MICROBIOTA HUMANA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Deila Adermise Ferreira Santos Lopes Semedo^[1], Gertrudes Corção^[1]

^[1]Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

A obesidade é atualmente considerada uma epidemia global. As projeções indicam que se nada for feito, em 2025 40% da população mundial poderá apresentar algum tipo de sobrepeso e obesidade. A microbiota intestinal tem despertado cada vez mais interesse da comunidade científica devido ao seu envolvimento com variados processos fisiológicos e etiologia de algumas patologias e nos últimos anos sua relação com a obesidade tem sido explorada. A obesidade está frequentemente relacionada com a diminuição da diversidade bacteriana intestinal e isso influencia diretamente a funcionalidade e eficiência da microbiota intestinal. O estudo da microbiota intestinal e da obesidade revelou existir uma relação íntima de causalidade entre ambas, mostrando que a sua composição e diversidade varia consideravelmente entre indivíduos saudáveis e obesos. Desvendar essa relação e os mistérios que ela compreende e encontrar possíveis alternativas para a sua modulação são os principais objetivos dos pesquisadores. Este trabalho é uma revisão da literatura dos últimos anos sobre a microbiota intestinal e a sua relação com a obesidade. Ao final do trabalho, ficou claro a relação de causalidade entre a microbiota e a obesidade, porém, ainda falta clarificar como ela se estabelece e como tirar possíveis vantagens de tal relação.

Palavras-chave: obesidade, microbiota, microbiota intestinal humana.

1. INTRODUÇÃO

Foi constatado que no nosso organismo existem diversos grupos microbianos que estão na base da constituição da nossa microbiota. Esse conjunto de microrganismos que habitam nosso corpo pode ser encontrado no trato geniturinário, respiratório, na pele e principalmente no trato gastrointestinal onde temos a maior concentração desse tipo de microrganismos [8, 9].

Todos os seres humanos têm uma microbiota única, mas cada uma com suas próprias características. Fatores genéticos e ambientais ajudam a determinar a constituição, a diversidade e a estabilidade do microbioma. Outros pontos como: a temperatura, umidade, nutrição, resposta imunológica inata e específica contra os microrganismos e sua resistência aos produtos de secreção dos mesmos são fatores determinantes para a composição do microbioma de cada indivíduo. Sendo assim, cada microbioma é único e específico, podendo variar de acordo com as alterações dos fatores acima mencionados [8,10].

A nossa microbiota é como se fosse uma base de dados e os primeiros dados são adquiridos durante o nascimento. Ao nascimento o bebê adquire seus primeiros microrganismos que irão compor sua microbiota. A exposição do bebê ao trato geniturinário e respiratório, a pele da sua mãe e de todos aqueles que estão à sua volta são aspectos determinantes para colonização primária de sua microbiota. De reiterar, que aqui, se mantêm os que melhores de adaptarem.

Um outro fator importante para a constituição primária da microbiota é o tipo de parto pelo qual o hospedeiro nasce. O indivíduo que nasceu por um parto normal adquire primariamente a microbiota da vagina de sua mãe e por outro lado, o indivíduo que nasce através de uma cesárea adquire o da pele dela. [11]. Depois que nascemos, a microbiota intestinal passa a ser constituída por uma grande diversidade de bactérias que desempenham diversas funções em seu hospedeiro tais como: proteção à patógenos, absorção de nutrientes e construção da identidade do sistema imunológico.

Durante o primeiro ano de vida do indivíduo a sua microbiota sofre diversas alterações, mas depois desse período ela encontra um equilíbrio, mas esse equilíbrio é um equilíbrio dinâmico. Alguns eventos, como o uso de alguns antimicrobianos, podem provocar alterações na microbiota e como consequência levar ao desenvolvimento de doenças.

A forma como é composta a microbiota intestinal tem influência de fatores internos e externos que determinam a sua constituição e o papel que esta desempenha. A composição do trato gastrointestinal varia de indivíduo para indivíduo, varia entre indivíduos magros e obesos e variam de acordo com seus hábitos alimentares muito variáveis [12].

Nos últimos anos, o estudo do microbioma humano revelou-se muito importante para a compreensão de certas condições patológicas e o funcionamento de alguns sistemas humanos como por exemplo sistema nervoso central (SNC), digestivo e endócrino. Dentre as

diversas patologias das quais a microbiota está envolvida, uma delas é a obesidade. A Organização Mundial da Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso; e mais de 700 milhões, obesos. O diagnóstico de obesidade varia de acordo com o paciente que se avalia. Para crianças, não existe um consenso de como se diagnosticar a obesidade, portanto, esta é feita tendo em conta o sexo, o peso e a idade da criança ou, também, pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Já se tratando de adultos, deve-se fazer o cálculo do IMC [13].

A microbiota intestinal, como já foi dito, pode ser sensível a fatores ambientais e dietéticos em que o hospedeiro se encontra, cujas funções estão intrinsecamente ligadas à fisiologia do hospedeiro e fisiopatologia. A composição e função da microbiota intestinal têm sido associadas à obesidade em humanos. Contudo, o estabelecimento dessa relação causal entre a composição e função da microbiota intestinal e a obesidade e doenças metabólicas tem se apresentado como um grande desafio aos estudiosos. Vários estudos (em modelos animais) demonstraram um impacto imediato e significativo da dieta na microbiota intestinal.

Nos últimos anos, o estudo da microbiota fez grandes avanços na identificação de uma ligação entre disbiose intestinal e obesidade e isso seria uma evidência da relação que existe entre a microbiota intestinal e a obesidade [14].

No entanto, mecanismos específicos através do qual a microbiota intestinal afeta o metabolismo do hospedeiro em estados de saúde e doença permanecem indefinidas.

Modelos animais, especialmente aqueles envolvendo abordagens gnotobióticas, têm sido usados com sucesso para investigar as conexões entre a microbiota e a obesidade, ajudando assim a esclarecer melhor essa relação. Os experimentos podem ser realizados em condições em que a genética do hospedeiro, fatores ambientais, dieta, microbiota intestinal são cuidadosamente controlados. Esses modelos são capazes de fornecer os melhores sistemas para caracterizar os perfis funcionais de comunidades microbianas complexas, assim como de cepas microbianas específicas, possibilitando o seu estudo. Esse tipo de estudo experimental usando animais é muito importante quando se trata do tema em análise, pois a realização desse tipo de estudo seria difícil em humanos. No entanto, a principal limitação do uso de modelos animais é que, na maioria dos casos, eles não podem informar completamente as observações do estudo como se fossem em humanos. A dificuldade em transformar essas

descobertas experimentais advindas dos estudos citados acima em observações clínicas e respostas exatas continua sendo um dos maiores desafios no tocante a esse tipo de trabalho porque podem impactar significativamente na reprodutibilidade de estudos, interpretação de dados experimentais e generalização dos resultados provenientes desses experimentos.

Conhecer melhor a microbiota e seu funcionamento, entender a sua relação com a obesidade e as perspectivas futuras neste campo, será um dos objetivos do presente trabalho.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed, SciELO, Lilacs, Web of Science e Google Acadêmico, em um período compreendido entre 2017 e 2021. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: microbioma, microbiota, obesidade, modelo animal. Como critério de seleção dos artigos resultantes, foram utilizados parâmetros como o interesse para o tema, a data de publicação do artigo e a relevância de informações fornecidas acerca do tema em estudo.

Ao final da primeira etapa de investigação, somando-se todas as bases de dados, foram encontrados um total de 444 artigos que poderiam ser utilizados. Dentre esses, 290 artigos da plataforma PubMed, 6 da plataforma Lilacs, 16 da plataforma Web of Science, 130 do Google Acadêmico e 2 da Scielo. Depois de feita a análise dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiam os parâmetros de interesse estabelecidos pela metodologia deste trabalho e por isso foram então selecionados 204 artigos para leitura do resumo e excluídos aqueles que não se revelaram ser interessantes para o tema em estudo.

Para a seleção dos artigos utilizados nesta revisão foram utilizados critérios como a abordagem do tema em revisão, a data de publicação do artigo, a relevância do mesmo, seu impacto e seu alcance. Artigos muito antigos e que tinham pouco alcance e relevância foram excluídos. Ao final, os artigos escolhidos foram os mais recentes, que tinham informações atualizadas e relevantes sobre o tema em questão.

Após a leitura dos resumos, foram selecionados 75 artigos que inicialmente preenchiam os critérios propostos e que foram lidos na sua integralidade. Na seleção final, 32 artigos foram utilizados para a elaboração do presente trabalho.

A Microbiota Intestinal

Somos a geração mais tecnológica que o mundo já viu. Quase tudo pode ser resolvido num aparelho celular à distância de um clique, onde num aparelho celular temos desde registros de um momento em família a informações bancárias importantes. Ele é atualmente uma grande base de dados sobre a nossa vida. E assim como um celular guarda e revela dados importantes sobre seu dono, assim também é nossa microbiota. Ela é uma base de dados que pode revelar desde por qual via de parto chegamos ao mundo a informações sobre o nosso estilo de vida.

A microbiota humana está intimamente ligada com a fisiologia e homeostase de seu hospedeiro. Ela é colonizada por milhares e milhares de microrganismos, entre eles bactérias e vírus. A composição e função desempenhada pela microbiota pode variar conforme o sexo, idade, etnia e dieta do hospedeiro [15]. Essas bactérias e vírus podem colonizar diversas regiões do corpo humano, desde a pele até o sistema geniturinário passando pela cavidade oral e trato respiratório. Contudo, é no trato gastrointestinal, em específico no intestino, que podemos encontrar a microbiota mais significativa e que representa cerca de 70% do total [16].

Até bem pouco atrás pouco se sabia sobre a microbiota intestinal humana devido às dificuldades técnicas para investigá-la. Os avanços tecnológicos no campo de sequenciamento trouxeram um avanço nos estudos sobre diversas comunidades microbianas, inclusive a intestinal. O surgimento e desenvolvimento de técnicas metagenômicas que possibilitaram estudar o rRNA 16S foram de grande serventia para a investigação e classificação das bactérias que formam a microbiota [17].

Cerca de 100 trilhões de micróbios simbióticos vivem no nosso intestino, formando assim a microbiota intestinal [18]. De todos os filos bacterianos conhecidos, quatro são os mais citados quando se fala da composição da microbiota e são eles: Bacteroidetes e Firmicutes como as mais presentes, seguidos por, Actinobacteria e Proteobactéria.

A diversidade da microbiota varia conforme o ambiente em que está inserido o hospedeiro. A princípio, tinha-se a hipótese de que os primeiros microrganismos que colonizavam o intestino humano logo depois do parto, formando assim a sua microbiota.

Atualmente, a hipótese mais aceita é de que essa colonização acontece durante a gestação sendo feita através da placenta, do cordão umbilical, ou ainda, pelo líquido amniótico. Em

contraste, atualmente pensa-se que uma transferência materna durante a gravidez é produzida, possivelmente através da placenta, cordão umbilical ou líquido amniótico [16].

A microbiota primária do recém-nascido pode variar de acordo com a via de parto pela qual o mesmo nasceu. Caso a criança tenha nascido por um parto normal é possível estabelecer uma relação entre a sua microbiota e a microbiota vaginal de sua mãe, por outro lado, caso a criança tenha nascido por uma cesárea, a relação é estabelecida entre a microbiota dele com a microbiota da pele de sua mãe [16].

Outro fator que confere grande importância à microbiota é a lactação, pois é na amamentação que ocorre a transferência de microrganismos da mãe para o filho. O leite materno também contém anticorpos e outros compostos bioativos como oligossacarídeos, que são de grande relevância para interação microrganismo-hospedeiro, no desenvolvimento e crescimento do lactente. Diferenças na composição da microbiota intestinal de bebês amamentados com leite materno e bebês alimentados com formulações foram relatados, demonstrando assim, o papel da amamentação na construção da microbiota intestinal [19]. Nos primeiros anos de vida de uma criança, a interação com as pessoas e o meio no qual a mesma está inserida, também representa papel importante na construção dessa reserva microbiana. Fatores como dieta materna, idade gestacional e genética do hospedeiro são igualmente importantes na construção e estabelecimento dessa primeira base microbiana.

Acredita-se que aos 3 anos, em geral, se tem a mesma microbiota da vida adulta devido ao equilíbrio dinâmico que a microbiota possui. Entretanto, essa microbiota pode sofrer alterações futuras devido a múltiplos e diferentes fatores [20]. Fatores como dieta, estilo de vida, etnia e até mesmo o país onde se vive são alguns dos pontos que podem ser mencionados quanto a conservação ou não da microbiota primária na vida adulta.

As funções da microbiota intestinal

A microbiota intestinal desempenha um papel importante para a manutenção da homeostase do organismo. Ela é responsável pela síntese de vários metabólitos que influenciam positiva ou negativamente o funcionamento do organismo. Esses produtos metabólicos são produzidos essencialmente por Firmicutes e Bacteroidetes. Um dos mecanismos protetivos desempenhados pela microbiota intestinal é a colonização da superfície da mucosa e produção de variadas substâncias antimicrobianas, o que contribui para o melhor funcionamento do sistema imune, o qual confere proteção contra a invasão de

microrganismos que possam ser patogênicos [21]. Ela tem influência na comunicação cérebro-intestino e, portanto, pode afetar as funções neurológicas do indivíduo. Ainda sobre a comunicação intestino - cérebro ou cérebro - intestino, há relatos de que a microbiota do intestino tem envolvimento ativo na síntese de algumas substâncias que podem afetar o SNC, afetando por exemplo o ácido amino butírico (GABA) cuja função é muito relacionada a distúrbios de ordem neuropsiquiátricas [22].

A comunicação entre o cérebro e o intestino é estabelecida por uma sinalização vagal e por vias neuroendócrinas. Neurotransmissores como o GABA ou 5-HT são reconhecidos pelos microrganismos que constituem a microbiota e assim temos a comunicação direta. Uma outra forma de comunicação é quando ela é estabelecida por modificações na microbiota intestinal por nervos vagais eferentes que atuam na fisiologia intestinal, respostas imunológicas, função da barreira intestinal e da sua motilidade [23].

A microbiota intestinal também está envolvida em processos metabólicos, como a degradação de compostos não digeríveis por fermentação anaeróbica, que como resultado final terá a produção de ácidos graxos de cadeia curta. Dentre as bactérias presentes na microbiota intestinal responsáveis pela produção dos ácidos graxos de cadeia curta, podemos mencionar: *Akkermansia muciniphilia*, *Coprococcus* sp., *Eubacterium rectale*., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp., e *Roseburia* spp e os principais ácidos graxos produzidos são o acetato, butirato e propionato [24].

O butirato é um substrato energético para os colonócitos. Ele está envolvido com a indução da apoptose de células cancerígenas do cólon e pode ativar a gliconeogênese intestinal, causando efeitos benéficos para a homeostase da glicose. O butirato é fundamental para que as células epiteliais consumam grandes quantidades de oxigênio por meio da β oxidação, gerando assim, um estado de hipóxia responsável por manter o equilíbrio de oxigênio no intestino que previne a disbiose da microbiota intestinal. Já o propionato, é um substrato para a gliconeogênese. Ele está envolvido com a proteção do hospedeiro da obesidade induzida pela dieta e da intolerância à glicose. O propionato é transferido para o fígado, onde regula a gliconeogênese e a sinalização da saciedade por meio da interação com os receptores de ácidos graxos intestinais. Por sua vez, o acetato atua na regulação do apetite central e alguns estudos mostram que uma maior produção de acetato pode estar ligada a menores chances de desenvolver obesidade devido a dieta e pode estar também envolvido com a redução da resistência à insulina [25].

As células epiteliais intestinais usam esses ácidos como sua fonte de energia e, portanto, eles são fortalecedores da barreira de proteção formada pela mucosa intestinal [26]. Além de conferirem força para a mucosa intestinal, os ácidos graxos estão envolvidos com funções anti-inflamatórias e quimioprotetores, sendo por isso consideradas supressoras de tumor, portanto, os ácidos graxos têm papel ativo na manutenção da saúde da microbiota e consequentemente, da saúde humana. A microbiota também tem papel ativo na síntese de vitaminas como a tiamina, cobalamina, riboflavina, vitamina B, vitamina K, biotina e outros e participa na síntese de ácidos biliares, colesterol e ácidos graxos conjugados [22].

Como já foi possível observar, a microbiota atua na produção de várias substâncias que estão envolvidas com o bom ou mau funcionamento do organismo do seu hospedeiro. Entre alguns outros produtos com os quais a microbiota intestinal está envolvida, podemos incluir a trimetilamina e ácido indol propiônico. No fígado ocorre uma reação pela qual a trietilamina é oxidada a N-óxido de trimetilamina (TMAO), substância que possui uma relação de causalidade e risco aumentando para algumas patologias (aterosclerose) ou situações que podem ser prejudiciais à saúde do indivíduo (eventos cardiovasculares adversos). Já o ácido indol propiônico está ligado com uma provável redução do risco de diabetes [27].

O bom ou mau funcionamento da microbiota, as substâncias e metabólitos que ela pode produzir e seus respectivos e consequentes impactos na saúde do hospedeiro, depende de todo um conjunto de fatores que no fim poderão, em conjunto, afetar positiva ou negativamente a saúde do hospedeiro. Dentre os fatores que estão intimamente ligados ao bom ou mau desempenho da microbiota e suas funções, podemos destacar a dieta do hospedeiro.

Interação com a dieta

Assim como a dieta sofre alterações com a mudanças sazonais, a microbiota também sofre alterações conforme o tipo de dieta. Um estudo realizado numa comunidade de caçadores - coletores do grupo étnico Hadza da Tanzânia, mostrou que a estação mais chuvosa provoca um aumento no consumo de mel, que por sua vez, faz com que a proporção do filo Bacteroidetes diminua e seja menor quando comparado quando a estação mais seca [28]. Devido a essa diminuição da proporção de Bacteroidetes na estação mais chuvosa, o microbioma intestinal dos Hadza nessa época do ano apresenta menos genes que codificam enzimas degradadoras de carboidratos de plantas, animais e mucinas quando comparado ao microbioma dos mesmos indivíduos quando analisados na estação seca [29].

Uma alteração comum na dieta da população mundial é o maior consumo de frutas e vegetais frescos durante o verão e um maior consumo de congelados e enlatados no inverno. Tal alteração dietética entre as estações, provoca alterações importantes no microbioma. No verão, quando a dieta é mais rica em fibras, nota-se uma abundância de Bacteroidetes (degradadores de carboidratos complexos), enquanto as actinobactérias (degradadores de fibras), sofrem uma considerável redução [30].

Outro fator que influencia as mudanças na dieta e conseqüentemente na microbiota é a urbanização. É possível estabelecer uma associação entre a urbanização e mudanças na composição, perda de diversidade e de certas espécies. Populações não ocidentalizadas, como os hadza acima mencionados, que possuem uma dieta crudívora e em alimentos silvestres, apresentam uma microbiota intestinal mais diversificada do que a microbiota observada em uma população ocidental que possui uma dieta rica em alimentos que possuem um alto teor de agrotóxicos por exemplo [31].

Uma dieta rural leva ao aumento da proporção de Bacteroidetes (incluindo os gêneros *Prevotella* spp. e *Xylanibacter* spp.), fazendo com que a população rural consiga potencializar a ingestão de energia a partir das fibras da alimentação e esse aumento da proporção de Bacteroidetes acontece concomitantemente com a diminuição da proporção de Firmicutes [31].

A dieta ocidental tem se revelado problemática devido ao baixo consumo de fibras. A diminuição da presença de fibras na dieta causa uma redução na produção de ácidos graxos de cadeia curta, o que por sua vez altera o metabolismo da microbiota intestinal fazendo com que ele deixe de usar os nutrientes apropriados, passando a usar os mais prejudiciais conduzindo assim à uma produção de metabólitos com alto potencial prejudicial. Esse tipo de dieta, pobre em fibras, prejudica a barreira do muco do cólon, causando a invasão da microbiota e por conseguinte, aumentando a susceptibilidade a patógenos e inflamação que podem conduzir ao desenvolvimento de doenças crônicas [25].

Vale ressaltar que embora a dieta ocidental observada nos ambientes urbanos apresenta carência de fibras, quando comparada a dietas mais simples das áreas rurais, ela apresenta uma grande diversidade de alimentos e, por conseqüência, uma maior diversidade microbiana intestinal [32].

Uma característica marcante da dieta ocidental, além da grande variedade de alimentos, é

o alto consumo de açúcares e lipídeos. A vida corrida dos grandes centros urbanos muitas vezes é causa de um estilo de vida pouco saudável, onde as pessoas têm pouco tempo para se cuidar, ter uma alimentação saudável e praticar atividades físicas e por vezes, a facilidade e praticidade de ingerir alimentos de preparo rápido é um convidativo para que esses tipos de alimentos sejam muitas vezes a base nutricional de muitos indivíduos.

A gordura proveniente da dieta tem um grande impacto na composição e função da microbiota intestinal, que por sua vez influencia o metabolismo do hospedeiro. Em camundongos, foi possível observar que uma dieta com baixo teor de fibras e com alto teor de gordura altera a proporção de Bacteroidetes e Firmicutes, causando, respectivamente, a diminuição e aumento. Nesses camundongos, o aumento da gordura corporal foi positiva e negativamente associado com as espécies *Lactococcus* spp. e *Allobaculum* spp. e *Akkermansia* spp., respectivamente [28].

Já em humanos, foi possível notar uma redução da riqueza e diversidade da microbiota em indivíduos cuja dieta era rica em gordura (principalmente ácidos graxos saturados) [33]. Com relação aos grupos microbianos o que se observa é um aumento nas espécies de *Bacteroides* spp., redução nas espécies de *Faecalibacterium* spp. e elevação de metabólitos fecais que estão envolvidos com distúrbios metabólicos e cardiovasculares [34].

Também em humanos foi constatado que uma dieta rica em proteína de origem animal, a longo prazo, pode ser associada com o aumento das espécies bacterianas de *Alistipes* spp., *Bilophila* spp. e *Bacteroides* spp. e diminuição das espécies *Roseburia* spp., *Eubacterium rectale* spp. e *Ruminococcus bromii* spp.. Já proteínas vegetais provenientes da dieta, aumentam consideravelmente os níveis de lactobacilos comensais e bifidobactérias e a produção de ácidos graxos de cadeia curta [28].

Alterações na microbiota e suas implicações

Está mais do que claro que alterações na microbiota intestinal causam impactos diretos na saúde de seu hospedeiro a curto, médio e longo prazo. É possível correlacionar uma microbiota alterada com várias condições de saúde e patologias diversas, nomeadamente: obesidade, diabetes, alergias, infecções, doença inflamatória intestinal (DII), câncer e várias outras. Como já foi dito anteriormente, o tipo e fonte da dieta são os fatores que mais podem causar impactos importantes na composição e funcionalidade da microbiota. A nível global tem-se notado uma forte presença de açúcar, carboidrato e gorduras na dieta e

isso tem uma relação direta com as alterações que têm sido observadas na microbiota intestinal.

A dieta ocidental, rica em carboidratos e em proteína de origem animal e consequentemente rica em aminoácidos, é responsável pelo desbalanço da relação Firmicutes - Bacteroidetes. O consumo de carne vermelha também aumenta a população de espécies bacterianas, como as *Fusobacterium* spp., que participam do metabolismo de aminoácidos e diminui a presença daquelas que atuam na produção dos ácidos graxos de cadeia curta que estão envolvidas com funções protetoras do organismo [35].

Além da dieta, algumas infecções que causam distúrbios e desequilíbrio na microbiota podem ser correlacionadas com algum tipo de câncer. Por exemplo, infecção por *Fusobacterium* spp., *Helicobacter pylori*, *Leptotrichia* spp. e espécies de *Campylobacter*, infecção viral por papilomavírus humano (HPV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV) são algumas infecções que podem ser associadas com variados tipos de câncer. Outras condições patológicas que podem ter na sua etiologia alterações na microbiota intestinal são os distúrbios metabólicos. Um consumo moderado a baixo de proteínas melhora o controle glicêmico e a saúde metabólica, aumentando o consumo de energia e diminuindo as chances de se desenvolver obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 [36].

Como já foi comentado anteriormente, os ácidos biliares estão relacionados com a funcionalidade da microbiota e estão envolvidos com a digestão de gorduras. Assim sendo, uma alteração na composição da microbiota, conduz consequentemente a uma alteração no processamento dos ácidos biliares no intestino o que poderá causar algum tipo de distúrbio metabólico. Vale dizer que a ocorrência de alguns distúrbios metabólicos está intimamente ligada a diferentes metabólitos microbianos no intestino, nomeadamente os ácidos graxos de cadeia curta. A sensibilidade à insulina, por exemplo, está positivamente relacionada com os níveis de concentração de butirato. A análise da microbiota presente no intestino de pacientes que apresentam um quadro clínico de resistência à insulina/diabetes tipo 2 demonstrou que os níveis das bactérias produtoras de butirato estavam diminuídos [35].

Nos animais tem sido observado uma possível relação de causalidade entre a variação da composição da microbiota com o fenótipo de diabetes. Em alguns casos, mudanças na composição da microbiota podem aumentar a resistência à insulina e, assim, causar diabetes tipo II [37]. Além de seu envolvimento com quadros de diabetes tipo II,

essas interações causadoras de alterações na composição da microbiota estão envolvidas com outros quadros como por exemplo: diabetes tipo I, síndrome do intestino irritável, disbiose intestinal e obesidade [38]. Como se pode ver até aqui, fatores como questões ambientais, tipo de parto, dieta, comportamentos e vários outros são alguns dos fatores que podem influenciar na composição da microbiota e na sua interação com o hospedeiro.

Como já foi comentado anteriormente, os ácidos biliares estão relacionados com a funcionalidade da microbiota e estão envolvidos com a digestão de gorduras. Assim sendo, uma alteração na composição da microbiota, conduz conseqüentemente a uma alteração no processamento dos ácidos biliares no intestino o que poderá causar algum tipo de distúrbio metabólico. Vale dizer que a ocorrência de alguns distúrbios metabólicos está íntimamente ligada a diferentes metabólitos microbianos no intestino, nomeadamente os ácidos graxos de cadeia curta. A sensibilidade à insulina, por exemplo, está positivamente relacionada com os níveis de concentração de butirato. A análise da microbiota presente no intestino de pacientes que apresentam um quadro clínico de resistência à insulina/diabetes tipo 2 demonstrou que os níveis das bactérias produtoras de butirato estavam diminuídos [35].

Nos animais tem sido observado uma possível relação de causalidade entre a variação da composição da microbiota com o fenótipo de diabetes. Em alguns casos, mudanças na composição da microbiota podem aumentar a resistência à insulina e, assim, causar diabetes tipo II [37]. Além de seu envolvimento com quadros de diabetes tipo II, essas interações causadoras de alterações na composição da microbiota estão envolvidas com outros quadros como por exemplo: diabetes tipo I, síndrome do intestino irritável, disbiose intestinal e obesidade [38]. Como se pode ver até aqui, fatores como questões ambientais, tipo de parto, dieta, comportamentos e vários outros são alguns dos fatores que podem influenciar na composição da microbiota e na sua interação com o hospedeiro.

Obesidade

A obesidade pode ser definida como uma reserva excessiva ou anormal de gordura que pode trazer prejuízos à saúde humana. Desde da década de 70 a obesidade é considerada uma epidemia mundial afetando mais de 107,7 milhões de crianças e 603,7 milhões de adultos em todo o mundo. Se as projeções realizadas se confirmarem, estima-se que em 2025, cerca de 40% (18% em homens e mais de 21% em mulheres) da população mundial poderá apresentar algum nível de sobrepeso ou obesidade [39].

Um outro dado importante da EASO - Associação Europeia para o Estudo da Obesidade - mostra que a obesidade junto ao sobrepeso são responsáveis por cerca de 2,8 milhões de mortes no mundo [40]. Segundo a OMS, entre 1975 e 2016, a prevalência da obesidade teve seus índices triplicados, fazendo com que a obesidade passasse a ser considerada um grande problema de saúde pública a nível global [13].

O índice de massa corporal (IMC) é um parâmetro comumente utilizado pela OMS para inferir o peso ideal de um indivíduo e conseqüentemente, se ele está ou não com algum nível de sobrepeso e obesidade. O IMC é a razão entre o peso e o quadrado da altura de um indivíduo. Um IMC que varia num intervalo de 18,5 a 24,9 é indicativo de peso normal, entre 25 e 29,9 indica que o indivíduo está em sobrepeso, já um IMC acima de 30 indica que o indivíduo já é obeso. Ainda sobre os valores de IMC que indicam a obesidade, eles são divididos em intervalos que indicam diferentes níveis de obesidade sendo que valores dentro do intervalo 30 a 34,9 indica obesidade nível 1, 35 a 39,9 obesidade nível 2 e um IMC acima de 40, indica obesidade nível 3 [13].

Embora o IMC seja um parâmetro importante para a definição de obesidade, não se pode levar apenas ele em consideração, portanto, é importante que se leve em consideração outros fatores como a redistribuição de gordura, estado metabólico, condição cardiorrespiratória e idade do indivíduo [16].

A obesidade tem se revelado uma doença muito prevalente afetando cada vez mais indivíduos e que pode estar na origem de de uma série de desordens metabólicas que coletivamente recebem o nome de síndrome metabólica. Como desordens que configuram a síndrome metabólica podemos ter: resistência à insulina e diabetes, osteoartrite, hiperlipidemia, esteatose hepática e câncer.

Além desse quadro de síndrome metabólica, o indivíduo obeso pode apresentar predisposição a outras complicações de saúde, nomeadamente: hipertensão, diabetes tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares (principalmente doenças cardíacas e acidente vascular cerebral), distúrbios musculoesqueléticos (osteoartrite) e alguns tipos de câncer, como endometrial, câncer de mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon [41].

Desde fatores genéticos a fatores ambientais podem ser causadores da obesidade. Dentro dos fatores ambientais temos um agente muito importante e que está intimamente

relacionado com a obesidade que é a dieta. A dieta, tem influência direta como causadora da obesidade. A dieta e a microbiota intestinal estão intimamente ligadas, logo, a microbiota intestinal também está intimamente ligada à obesidade (e vice-versa). Os dados são indicativos recolhidos por algumas pesquisas são de que até 57% da composição microbiana intestinal é explicada apenas pela dieta e apenas 12% podem ser correlacionados com a variação genética [42].

Quando comparados com microbiotas de indivíduos não obesos, a microbiota de indivíduos obesos apresenta diferenças tanto a nível estrutural quanto a nível funcional. Sendo assim, várias vias, eixos e rotas que possam conectar a microbiota intestinal com a etiologia e fisiopatologia da obesidade têm sido exploradas.

Em caso de obesidade, as alterações que perturbam a microbiota atuam favoravelmente para o aumento da recolha de energia da dieta e desenvolvimento de adiposidade. Tais observações condizem com aquilo que é a função da microbiota na regulação do metabolismo da gordura, que consiste na fermentação bacteriana de carboidratos não digeríveis que leva à produção de ácidos graxos de cadeia curta e outros agentes lipogênicos, só que neste caso, de obesidade, essa produção é excessiva. Também foi observado que uma microbiota alterada contribui para o início de diferentes e inúmeras vias pró-inflamatórias que configuram um traço típico de fenótipos obesos [43].

Microbiota intestinal e obesidade

Tem ficado cada vez mais claro que a microbiota intestinal está envolvida com a obesidade. Os estudos realizados com indivíduos obesos demonstram que em quadro de sobrepeso e obesidade a diversidade bacteriana da microbiota se encontra diminuída. [44].

A maior prova da correlação entre a microbiota intestinal e a obesidade provém de estudos com modelos animais. Camundongos *germ free* que foram colonizados com “microbiota obesa” tiveram um aumento expressivo na gordura corporal total, enquanto, camundongos *germ free* colonizados com “microbiota magra” não apresentaram tal aumento. Outra evidência veio do transplante de microbiota fecal. Camundongos que receberam transplante de microbiota fecal de doadores obesos, quando comparados com aqueles que recebiam de doadores magros, apresentavam um ganho de peso maior. Este resultado vem reforçar ainda mais a relação causal entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade [45].

Embora a relação causal esteja bem evidenciada, os caminhos pelas quais a microbiota

intestinal causa algum tipo de distúrbio metabólico não estão bem elucidados. O que se tem conhecimento até agora é que esses caminhos envolvem mecanismos que promovem alterações nos produtos químicos de sinalização molecular liberados por bactérias [46]. Dentre esses mecanismos podemos citar a coleta de energia da dieta, secreção de peptídeos derivados do intestino e hormônios com efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC), liberação de lipopolissacarídeo (LPS), produção de produtos metabólicos, como ácidos graxos de cadeia curta, como por exemplo, acetato, butirato e propionato [47].

Os ácidos graxos de cadeia curta, além de serem a principal fonte de energia para as células epiteliais do cólon, também desempenham outras funções metabólicas. O acetato por exemplo, é um substrato da síntese de colesterol, um indutor da adipogênese através do receptor FFA2 e um supressor do apetite através de mecanismos hipotalâmicos centrais; por sua vez o butirato regula a expressão gênica através da inibição da histona deacetilase, está envolvido no crescimento e diferenciação celular; já o propionato é um precursor para a síntese de proteínas, gliconeogênese e liponeogênese no fígado, um inibidor da produção de ácidos graxos e um agente redutor de inflamação de baixo grau no intestino [48].

Os ácidos graxos de cadeia curta produzidos por fermentação podem desempenhar um papel duplo. Eles podem atuar tanto como substratos energéticos como reguladores metabólicos. Quando ligados a receptores e acoplados à proteína G (GPR41 GPR43), os ácidos graxos de cadeia curta modulam a regulação gênica (em nível transcricional) em adipócitos, células β pancreáticas, células do sistema imune e neurônios simpáticos. Desse modo, os ácidos graxos de cadeia curta aumentam a sensibilidade à insulina e ativam o gânglio simpático de modo a prevenir o excesso de disposição de energia no tecido adiposo, aumentando assim o gasto de energia por outros tecidos como no fígado e nos músculos. Em conformidade com tal função, foi observado que camundongos que apresentavam deficiência em GRP41 e GRP43 tinham a secreção diminuída de GLP-1 e glicose diminuída. Estudos em camundongos GRP41 deficiente deram indícios de que a ativação de GRP41 pelos ácidos graxos de cadeia curta seria o sinalizador da liberação do peptídeo YY (PYY) que é conhecido por ser um peptídeo anorexígeno [47].

Já quando se trata do GPR43, estudos com camundongos deficientes em GRP43 tiveram como resultados anormalidades metabólicas como acúmulo excessivo de gordura que poderiam ser revertidas com tratamento antibacteriano, portanto, pode se concluir que a microbiota tem papel influente no armazenamento do tecido adiposo. A microbiota pode,

através da supressão da adenosina monofosfato quinase (AMPc) no fígado e nos músculos, ser capaz de influenciar a oxidação dos ácidos graxos, resultando em um armazenamento extra de energia nesses tecidos. Um outro achado importante que condiz com esse armazenamento aumentado, diz respeito a inibição do fator de adipócitos induzido pelo jejum (Fiaf ou angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) que pode levar a um aumento nos níveis de lipoproteína lipase (LPL), promovendo o armazenamento de triglicerídeos circulantes nos adipócitos [47].

A microbiota também desempenha um papel importante contra patógenos ao nível da barreira intestinal. Experimentos em modelos animais mostraram que baixos níveis de butirato - devido à perda de *Clostridia* - poderiam alterar o estado de oxigenação nos colonócitos, que por sua vez promovem a infecção de bactérias oportunistas. Sinais inflamatórios dos adipócitos, presentes em grande número em indivíduos obesos, podem comprometer a integridade e função da barreira intestinal, facilitando a translocação de patógenos e suas moléculas pró-inflamatórias [49].

Além de estar envolvido com processos metabólicos, ultimamente a microbiota foi associada como sendo um dos principais atores no eixo intestino-cérebro. O intestino-cérebro tem recebido especial atenção por estar envolvido com vários quadros clínicos. A comunicação entre a microbiota e o cérebro é estabelecida por uma série de vias, inclusive vias imunes, neurais e endócrinas.

A composição da microbiota intestinal também pode ser influenciada pelo sistema nervoso central. Quando se trata da ingestão de alimentos, a microbiota intestinal tem papel importante na regulação da função cerebral podendo contribuir para a produção de neuromoduladores, como a serotonina, que desempenha um papel importante na regulação da função gastrointestinal. Um exemplo da influência da microbiota sob o cérebro é como que o lactato produzido por *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp., que atua como substrato para células neuronais, pode prolongar a saciedade depois de uma refeição. A microbiota intestinal também está envolvida no eixo intestino-cérebro através de hormônios intestinais secretados pelas células enteroendócrinas [50].

O PYY é um hormônio liberado pelas células L do intestino depois de uma refeição para diminuir o apetite e reduzir a motilidade intestinal. O seu funcionamento é sinérgico com a leptina e, concomitantemente, tem ação complementar à grelina. A microbiota intestinal, através da via GPR41 ativada pelos ácidos graxos de cadeia curta, é responsável

pela indução a estimulação do PYY, que por sua vez conduz ao esvaziamento gástrico, reduzindo o tempo de trânsito intestinal, promovendo a absorção de acetato e propionato levando ao aumento da captação de energia e aumento da lipogênese hepática [47].

Estudos sobre o acetato, o principal ácido graxo secretado pelas bactérias intestinais e um importante substrato neuronal, demonstraram que ele está envolvido na supressão do apetite por meio de vias hipotalâmicas centrais, assim como, na ativação do sistema nervoso parassimpático que é acompanhado por um aumento da secreção de grelina, hiperfagia e obesidade, quando produzida por uma microbiota intestinal alterada. Alterações na qualidade da microbiota intestinal parecem ter influência significativa nos níveis de grelina e leptina [47].

Estudos realizados em modelos animais (camundongos), demonstram que a abundância de vários gêneros bacterianos - *Mucispirillum* spp., *Lactococcus* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. - pode ser relacionada positivamente com os níveis circulantes de leptina, enquanto que, gêneros como *Allobaculum* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. e *Prevotella* spp. podem ser negativamente associados ao nível circulante de leptina. Por sua vez a grelina, está negativamente relacionada a predominância dos grupos *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *B. coccoides* – *Eubacterium rectale*, enquanto, gêneros como *Bacteroides* e *Prevotella* foram positivamente associados com seus níveis [47].

Muitas vias mostram uma microbiota alterada como um importante modulador da sinalização imune no contexto da patologia metabólica. De um lado, o lipopolissacarídeo (LPS) derivado da membrana externa de bactérias Gram-negativas patogênicas pode se ligar a receptores *toll like* (TLRs) em tecidos mucosos e periféricos, iniciando cascatas de sinalização pró-inflamatórias. Resultados de estudos em animais e humanos mostram que o fenótipo obeso está associado a um nível aumentado de LPS circulante no plasma. Foi possível saber que o LPS plasmático elevado pode ter origem de uma dieta rica em gordura e isso conduz ao aumento da adiposidade e desregulação metabólica que pode ser notada em quadros de hiperglicemia e resistência à insulina [43].

A microbiota intestinal alterada pode estar envolvida com os níveis aumentados de LPS circulantes por duas formas diferentes: cepas patogênicas que se fazem presentes na microbiota disbiótica são uma fonte rica de LPS e outras endotoxinas, que quando infiltradas na circulação, dão início a resposta imune. Uma outra via se dá devido ao importante papel da microbiota intestinal na manutenção da integridade do revestimento epitelial intestinal,

função esta que se comprometida, pode levar ao aumento da translocação intestinal de endotoxinas para o sangue. Portanto, uma microbiota alterada prejudica a integridade da barreira intestinal e à endotoxina metabólica subsequente que se desenvolve devido à presença da microbiota alterada [43].

Outros metabólitos bacterianos associados à obesidade e suas complicações foram os aminoácidos de cadeia ramificada. Aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) foram descritos como metabólitos prejudiciais. Espécies bacterianas condutoras, como *Prevotella copri* foram associadas com indução de resistência à insulina ao mesmo tempo que estavam associadas com o aumento dos níveis de BCAA no soro de camundongos [51].

Através da veia porta, que permite fluxo venoso direto do intestino, o fígado é continuamente exposto a sinais que vêm dele, inclusive dos que são originados de componentes ou produtos bacterianos. As mudanças notadas na microbiota intestinal têm sido fortemente associadas com o aumento do risco de patologias hepáticas relacionadas com o quadro de obesidade, como por exemplo, a doença hepática gordurosa não alcoólica. A gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica está associada à disbiose intestinal e a uma alteração na função metabólica da microbiota intestinal, com abundância de *Bacteroides* spp. associada à esteato-hepatite não alcoólica e abundância de *Ruminococcus* spp. associada significativamente à fibrose. Camundongos GF colonizados com bactérias intestinais de camundongos que eram alimentados com uma dieta rica em gordura, desenvolvem DHGNA e apresentam níveis de lipídios hepáticos parecido aos de camundongos doadores, sugerindo assim que o microbioma intestinal pode estar envolvido com o acúmulo de lipídios hepáticos [45].

Probióticos: um caminho para o futuro

Está claro que a microbiota intestinal e a obesidade estão correlacionadas e por isso, novos achados no que diz respeito à microbiota intestinal e sua relação com a obesidade desperta sempre um especial fascínio da comunidade científica. Entender se a (modulação da) microbiota pode ser um caminho de tratamento, ou ainda, um caminho de prevenção tem sido o tema de estudo interessante neste campo.

Pelo que afirma a OMS, um probiótico se trata de um microrganismo vivo que, se administrado em doses adequadas, afeta benéficamente o organismo. A OMS diz ainda que o probiótico deve ter origem humana, seguro e livre de vetores que podem conferir resistência

antimicrobiana. O probiótico deve ainda ser capaz de habitar e sobreviver na flora intestinal, ser um antagonista à patógenos, estimular o bom desempenho do sistema imunológico e o crescimento e/ou atividade de uma ou um número acertado de bactérias no cólon. Por esse motivo, probióticos (e prebióticos) e alimentos nos quais eles se encontram presentes têm sido considerados um potencial caminho para o tratamento da obesidade e sobrepeso [52].

Conforme as funções desempenhadas pela microbiota intestinal acima abordadas, podemos reconhecer algumas vias de ação para o possível tratamento da obesidade por probióticos: modulação do sistema imunológico gastrointestinal, efeitos antagônicos no crescimento de microrganismos patogênicos, aderência competitiva à mucosa e epitélio intestinal (atividade antimicrobiana), aumento produção da camada de muco intestinal e redução da permeabilidade intestinal (função de barreira).

Conjuntamente essas vias podem modular a composição da microbiota intestinal e o metabolismo do hospedeiro, provocando um “reset” em todo aparelho e instaurando assim uma “microbiota intestinal magra” [53].

A utilização de probióticos em modelos animais demonstram que vários probióticos, usados sozinhos ou conjuntamente, foram capazes de exercer efeitos anti-obesidade por meio por de alguma das vias mencionadas anteriormente (modulação da microbiota intestinal de forma a se apresentar menor resistência à insulina, maior saciedade). Gêneros como *Lactobacillus* (*L. casei* cepa *Shirota*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*) e *Bifidobacterium* (*B. infantis*) quando usados em animais apresentaram resultados satisfatórios devido à sua baixa patogenicidade e baixo nível de resistência a antibióticos. Em outros trabalhos, o uso de probióticos não apresentou efeito na perda de peso, embora tenha melhorado outros parâmetros. Em geral, o uso de probióticos melhorou significativamente a esteatose hepática e reduziu alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, colesterol total e diferentes marcadores inflamatórios, mas não teve efeito sobre o índice de massa corporal. O uso de probióticos melhorando a atividade da microbiota também melhorou os parâmetros GLP-1 e PYY. Contudo, esses achados não foram confirmados em outros ensaios [54].

Embora o uso de probióticos seja aparentemente um caminho futuro, atualmente nem o FDA (Food and Drug Administration - EUA) e nem a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) aprovaram o uso de qualquer probiótico ou qualquer outro produto relacionado a ele tratamento ou prevenção para o sobrepeso e obesidade

devido à caracterização insuficiente, alegações indefinidas ou cujos benefícios não ficaram claros, falta de estudos humanos. Contudo, ainda assim, não há dúvida de que eles representam uma nova e excitante fronteira no tratamento da obesidade e disfunções metabólicas associadas [53].

CONCLUSÃO

Os artigos revisados por esse trabalho mostraram uma relação de causalidade entre uma microbiota alterada e obesidade, porém, não está completamente elucidada a forma como tal se estabelece pois vários são os fatores envolvidos. Para o futuro se pretende esclarecer melhor os pontos não tão bem compreendidos sobre o tema, bem como implementar uma tentativa de modulação da microbiota como forma de dar volta à obesidade.

REFERÊNCIAS

1. Botero Palacio, L. E., Delgado Serrano, L., Cepeda Hernández, M. L., Del Portillo Obando, P., & Zambrano Eder, M. M. The Human Microbiota: the Role of Microbial Communities in Health and Disease. *Acta Biológica Colombiana*, **2015**, 21, 5–15. <https://doi.org/10.15446/abc.v21n1.49761>
2. Harach, T., Marungruang, N., Duthilleul, N. et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep*, **2017**, 7. <https://doi.org/10.1038/srep41802>
3. Laval, L. Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 and the commensal bacterium faecalibacterium prausnitzii A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyperpermeability in mice. *Gut Microbes*, **2015**, 6. <https://doi.org/10.4161/19490976.2014.990784>
4. Nash, V., Ranadheera, C. S., Georgousopoulou, E. N., Mellor, D. D., Panagiotakos, D. B., McKune, A. J., Kellett, J., & Naumovski, N. The effects of grape and red wine polyphenols on gut microbiota – A systematic review. In *Food Research International*, **2018**, 113, 277-287. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.019>
5. Claesson, M., Jeffery, I., Conde, S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, **2012**, 488, 178–184. <https://doi.org/10.1038/nature11319>
6. Islam, M.R.; Arthur, S.; Haynes, J.; Butts, M.R.; Nepal, N.; Sundaram, U. The Role of Gut Microbiota and Metabolites in Obesity-Associated Chronic Gastrointestinal Disorders. *Nutrients* **2022**, 14, 624. <https://doi.org/10.3390/nu14030624>
7. Lozupone, C., Stombaugh, J., Gordon, J. et al. Diversity, stability and resilience of the

- human gut microbiota. *Nature* **2012**, 489, 220–230.
<https://doi.org/10.1038/nature11550>
8. Cho, I., Blaser, M. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* **2012**, 13, 260–270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
 9. Turnbaugh, P., Ley, R., Hamady, M. et al. The Human Microbiome Project. *Nature* **2007**, 449, 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
 10. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, et al. The Human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome. *PLoS Biol* **2012**, 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>
 11. Luke K Ursell, Jessica L Metcalf, Laura Wegener Parfrey, Rob Knight, Defining the human microbiome, *Nutrition Reviews* **2012**, 70, 38–44.
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
 12. David, L., Maurice, C., Carmody, R. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* **2014**, 505, 559–563.
<https://doi.org/10.1038/nature12820>
 13. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization (2000). *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation*. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
 14. Peterson, J. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*, **2009**.
 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819907/>
 15. Baohong Wang, Mingfei Yao, Longxian Lv, Zongxin Ling, Lanjuan Li, The Human Microbiota in Health and Disease, *Engineering* **2017**, 3, 71-82.
<https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
 16. Ortega, M.A.; Fraile-Martínez, O.; Naya, I.; García-Honduvilla, N.; Álvarez-Mon, M.; Buján, J.; Asúnsolo, Á.; de la Torre, B. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients* **2020**, 12. <https://doi.org/10.3390/nu12092749>
 17. Fraher, M., O'Toole, P. et al. Quigley, E. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**, 9, 312–322. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.44>
 18. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* **2005**, 307, 1915-1920. DOI: 10.1126/science.1104816 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15790844/>
 19. Brahm, P.; Valdés, V. The benefits of breastfeeding and associated risks of replacement with baby formulas. *Revista Chilena de Pediatría* **2017**, 88, 7-14.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000100001>
 20. Milani, C. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **2017**. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>

21. Flint HJ, Duncan SH, Louis P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities. *Curr Opin Microbiol* **2017**, 38, 59-65
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.04.005>
22. Gomaa, E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek* **2020**, 113, 2019–2040
<https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
23. Lazar V et al. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Triologue in Diabetes and Obesity. *Front. Nutr* **2019** <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.0002>
24. Ohira, H.; Tsutsui, W.; Fujioka, Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* **2017**, 24, 7,660–672. Disponível em:
<https://doi.org/10.5551/jat.RV17006>
25. Valdes A M, Walter J, Segal E, Spector T D. Role of the gut microbiota in nutrition and health *BMJ* **2018** <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
26. Bron, P. et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *British Journal of Nutrition* **2017**, 117, 93-107. DOI:
<https://doi.org/10.1017/S0007114516004037>
27. Aron-Wisniewsky, J. et al. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology* **2020**, 160, 573-599. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.057>
28. Kolodziejczyk, A.A., Zheng, D. & Elinav, E. Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol* **2019**, 17, 742–753.
<https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
29. Smits, S.A. et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the hadza hunter-gatherers of tanzania. *Science* **2017**, 357, 802–806. Disponível:
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aan4834>
30. Davenport, ER. et al. Seasonal variation in human gut microbiome composition. *PLoS One*, **2014**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618913/>.
31. Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E. et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* **2018**, 555, 210–215. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature25973#citeas>
32. Ayeni, F.A. et al. Infant and adult gut microbiome and metabolome in rural Bassa and urban settlers from Nigeria. *Cell Rep* **2018**, 23, 3056–3067. Disponível: em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874590/>
33. Wolters, M. et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health - a systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clinical Nutrition* **2018**, 38, 6, 2504-2520. Disponível em:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418325925>
34. Bolyen, E. et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol* **2019**, 37, 852–857.
<https://www.nature.com/articles/s41587-019-0209-9?ref=https://githubhelp.com#citeas>
 35. El-Sayed, A.; Aleya, L.; Kamel, M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res* **2021**, 28, 36967–36983.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-021-14593-z#citeas>
 36. Pak, H.H. et al. The Metabolic Response to a Low Amino Acid Diet is Independent of Diet-Induced Shifts in the Composition of the Gut Microbiome. *Sci Rep* **2019**, 67.
<https://www.nature.com/articles/s41598-018-37177-3#citeas>
 37. Kreznar, JH. et al. Host genotype and gut microbiome modulate insulin secretion and diet-induced metabolic phenotypes, *Cell Reports* **2017**, 18, 7, 1739–1750.
Disponível em: <https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247>.
 38. Dong, TS.; Gupta, A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2019**, 17, 2, 231-242. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196160/>
 39. Tseng, Ching-Hung.; Wu, Chun-Ying. The gut microbiome in obesity, *Journal of the Formosan Medical Association* **2019**, 118, 1, 3-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664618304376>.
 40. EASO - *The European Association for the Study of Obesity* - 2018. Disponível em: <https://easo.org/media-portal/statistics/>.
 41. Banack, HR.; Kaufman, JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Preventive Medicine* **2014**, 62, 96-102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525165/>.
 42. Leamy, L.J. et al. Host genetics and diet, but not immunoglobulin A expression, converge to shape compositional features of the gut microbiome in an advanced intercross population of mice. *Genome Biol* **2014**, 15, 552. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4290092/>
 43. Green, M.; Arora, K.; Prakash, S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 2890. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2890#cite>
 44. Menni, C. et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. *European Heart Journal* **2018**, 39, 25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750272/>
 45. Sun, L. et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell* **2018**, 9, 397–403.
Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13238-018-0546-3#citeas>
 46. Meijnikman et al. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes

- in Humans, *Endocrine Reviews* **2018**, 39, 2, 133–153. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/39/2/133/4772276>
47. Petraroli, M. et al. Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the Art. *Frontiers in Pediatrics* **2021**. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.657020/full>
48. Amabeb, E. et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition* **2020**, 123,10, 1127-1137. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>
49. Ballini, A. et al. Microbiota and Obesity: Where Are We Now? *Biology* **2020**, 9, 415. <https://doi.org/10.3390/biology9120415>
50. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol* **2021**, 27 (25), 3837-3850. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i25/3837.htm>
51. Delzenne, N.M. et al. Microbiome response to diet: focus on obesity and related diseases. *Rev Endocr Metab Disord* **2020**, 21, 369–380. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-020-09572-7#citeas>
52. Plaza-Dias, J. et al. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition* **2019**, 10, 49–66. Disponível em: https://academic.oup.com/advances/article/10/suppl_1/S49/5307225?login=false
53. Abenavoli, L. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients* **2019**, 11, 2690. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2690>
54. CANI PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* **2018**, 67, 1716-1725. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/67/9/1716.info>

3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

O tema correlação entre a microbiota intestinal e a obesidade tem se feito muito presente nos debates médicos e científicos.

O preocupante aumento no número de casos de obesidade a nível mundial pede uma rápida ação para que seja possível fazer o seu controle. Muitos estudos já foram feitos ou estão em andamento, avanços se deram, contudo, a ligação causal entre as alterações presentes na microbiota intestinal e o desenvolvimento de um quadro clínico de obesidade permanece pouco elucidada e ainda complexa. O avanço da pandemia da obesidade e acometimento de muitas pessoas, inclusive crianças, exige uma resposta rápida e eficaz e essa tem sido a maior motivação para que vários estudos estejam em andamento.

Os resultados obtidos até agora indicam uma forte influência da dieta em causar significativas alterações na microbiota, que por sua vez irá causar impacto direto no metabolismo do hospedeiro. Pesquisas recentes têm focado em tentar compreender e desvendar o papel de processos metabólicos com o perfil fisiopatológico da obesidade.

É preciso clarificar a interação entre as bactérias que colonizam a microbiota com o hospedeiro. Assim como, também é preciso compreender qual o papel de todas as variáveis que podem afetar a microbiota, nomeadamente: idade, sexo, origem, dieta, estilo de vida. Entendo o efeito dessas variáveis sobre a microbiota intestinal, futuramente pode ser um caminho para a modulação e remodelação da microbiota visando um perfil mais saudável.

Elucidar o papel benéfico ou não do uso de probióticos para a modulação da microbiota intestinal é um importante desafio, uma vez que este pode ser um caminho simples e eficiente.

É preciso também estabelecer uma certa padronização das técnicas usadas para o estudo da microbiota e obesidade, pois uma das maiores dificuldades encontradas diz respeito à dificuldade de comparar os resultados gerados por diferentes estudos.

As informações obtidas até agora já possibilitaram grandes avanços sobre o tema, contudo, é preciso mais. Portanto, investigações futuras devem ser realizadas usando tecnologias padronizadas para que se possa compreender de vez a concreta relação entre tudo o que envolve a microbiota intestinal e a obesidade.

REFERÊNCIAS

- ABENAVOLI, L. *et al.* Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. **Nutrients**, v. 11, 2690, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11112690>. Acesso em: 24 abril. 2022.
- AMABEB, E. *et al.* Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. **British Journal of Nutrition**, v. 123, 10, p. 1127-1137, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>. Acesso em: 21 abril. 2022.
- ARON-WISNEWSKY, J. *et al.* Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. **Gastroenterology**, v. 160, n. 2, p. 573-599, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.057>. Acesso em: 23 fevereiro. 2022.
- AYENI, F.A. *et al.* Infant and adult gut microbiome and metabolome in rural Bassa and urban settlers from Nigeria. **Cell Rep**, v. 23, p. 3056–3067, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.018>. Acesso em: 1 fevereiro. 2022.
- BACKHED, F. *et al.* Host bacterial mutualism in the human intestine. **Science**, v. 307, p. 1915-1920, 2005. Disponível em: DOI: 10.1126/science.1104816. Acesso em: 17 fevereiro. 2022.
- BALLINI, A. *et al.* Microbiota and Obesity: Where Are We Now? **Biology**, v. 9, 12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology9120415>. Acesso em: 16 abril. 2022.
- BANACK, HR.; KAUFMAN, JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. **Preventive Medicine**, v. 62, p. 96-102, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.02.003>. Acesso em: 13 fevereiro. 2022.
- BOLYEN, E. *et al.* Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. **Nat Biotechnol** 37, p. 852–857, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>. Acesso em: 11 março. 2022.
- BOTERO PALACIO, L. E. *et al.* The Human Microbiota: the Role of Microbial Communities in Health and Disease. **Acta Biológica Colombiana**, v. 21, p. 5–15, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.15446/abc.v21n1.49761>. Acesso em: 29 março. 2022.
- BRAHM, P.; VALDÉS, V. The benefits of breastfeeding and associated risks of replacement with baby formulas. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 88, n. 1, p. 7-14, 2017. Disponível em: DOI: 10.4067/s0370-41062017000100001. Acesso em: 16 fevereiro. 2022.
- BRON, PA. *et al.* Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 1, p. 93-107, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28102115/>. Acesso em: 5 março. 2022
- CANI PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. **Gut** v. 67, p. 1716-1725, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>. Acesso em: 12 abril. 2022.

CHO, I.; BLASER, M. The human microbiome: at the interface of health and disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, p. 269-270, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg3182>. Acesso em: 20 fevereiro. 2022.

CLAESSON, M. *et al.* Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. **Nature** 488, p. 178–184, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11319>. Acesso em: 17 abril. 2022.

DAVENPORT, ER. *et al.* Seasonal variation in human gut microbiome composition. **PLoS One**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090731>. Acesso em: 24 fevereiro. 2022.

DAVID, L. *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature** 505, p. 559–563, 2014. Disponível em <https://doi.org/10.1038/nature12820>. Acesso em: 17 fevereiro. 2022.

DELZENNE, N.M. *et al.* Microbiome response to diet: focus on obesity and related diseases. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, p. 369–380, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09572-7> . Acesso em: 19 abril. 2022.

DONG, TS.; GUPTA, A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 17, n. 2, p. 231-242. 2019 Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.067>. Acesso em: 12 março. 2022.

EASO - **The European Association for the Study of Obesity** - 2018. Disponível em: <https://easo.org/media-portal/statistics/> . Acesso em: 3 abril. 2022.

EL-SAYED, A.; ALEYA, L.; KAMEL, M. Microbiota's role in health and diseases. **Environmental Science and Pollution Research** 28, p. 36967–36983, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z> . Acesso em: 20 março. 2022.

FLINT, H.; DUNCAN, S.; LOUIS, P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities, **Current Opinion in Microbiology**, v. 38, p. 59–65, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.04.005> . Acesso em: 25 abril. 2022.

FRAHER, M.; O'TOOLE, P.; QUIGLEY, E. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol** 9, p. 312–322, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.44> . Acesso em: 14 fevereiro. 2022.

GAVERS D. *et al.* The Human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome. **PLoS Biol**, 10, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377> . Acesso em: 19 abril. 2022.

Gomaa, E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek** 113, p. 2019–2040, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7> . Acesso em: 7 março. 2022.

GREEN, M. *et al.* Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences** 21, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21082890> . Acesso em: 29 março. 2022.

HARACH, T. *et al.* Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. **Sci Rep** 7, 2017. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/srep41802>. Acesso em: 1 abril. 2022.

ISLAM, M.R. *et al.* The Role of Gut Microbiota and Metabolites in Obesity-Associated Chronic Gastrointestinal Disorders. **Nutrients**, v. 14, 624, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14030624>. Acesso em: 7 março. 2022.

KOŁODZIEJCZYK, AA.; ZHENG, D.; ELINAV, E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition, **Nature Reviews Microbiology** v. 17, p. 742-753, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>. Acesso em: 8 abril. 2022.

KREZNAR JH. *et al.* Host genotype and gut microbiome modulate insulin secretion and diet-induced metabolic phenotypes, **Cell Reports**, v. 18, n. 7, p.1739–1750, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.062>. 31 março. 2022.

LAVAL, L. *et al.* Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 and the commensal bacterium faecalibacterium prausnitzii A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyperpermeability in mice. **Gut Microbes** 6, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/19490976.2014.990784>. Acesso em: 13 fevereiro. 2022.

LAZAR, V. *et al.* Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Triologue in Diabetes and Obesity. **Frontiers in Nutrition**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00021>. Acesso em: 2 abril. 2022.

LEAMY, LJ. *et al.* Host genetics and diet, but not immunoglobulin A expression, converge to shape compositional features of the gut microbiome in an advanced intercross population of mice. **Genome Biology** 15, 552, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0552-6>. Acesso em: 26 fevereiro. 2022.

LIU, BN. *et al.* Gut microbiota in obesity. **World Journal of Gastroenterology**, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>. Acesso em: 6 abril. 2022.

LOZUPONE, C. *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature** 2012, 489, p. 220–230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>. Acesso 9 abril. 2022.

MEIJNIKMAN *et al.* Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans, **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 2, p. 133–153, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00192>. Acesso em: 12 abril. 2022.

MENNI, C. *et al.* Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. **European Heart Journal**, v. 39, n. 25, p. 2390-2397, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy226>. Acesso em: 4 abril. 2022.

MILANI, C *et al.* The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>. Acesso em: 5 março. 2022.

NASH, V. *et al.* The effects of grape and red wine polyphenols on gut microbiota – A systematic review. In **Food Research International**, v. 113, p. 277-287, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.019>. Acesso em: 23 abril. 2022.

OHIRA, H.; TSUTSUI, W.; FUJIOKA, Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 24, n. 7, p. 660–672, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5551/jat.RV17006>. Acesso em: 15 abril. 2022.

ORTEGA, M.A. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. **Nutrients** 12, 2749, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12092749>. Acesso em: 7 março. 2022.

PAK, H.H. *et al.* The Metabolic Response to a Low Amino Acid Diet is Independent of Diet-Induced Shifts in the Composition of the Gut Microbiome. **Sci Rep** 9, n. 67, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37177-3> . Acesso em: 13 abril. 2022.

PETERSON, J. *et al.* The NIH Human Microbiome Project. **Genome Research** 19, p. 2317-2323, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/gr.096651.109>. Acesso em: 19 fevereiro. 2022.

PETRAROLI, M. *et al.* Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the Art. **Frontiers in Pediatrics**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.657020>. Acesso em: 21 abril. 2022.

PLAZA-DIAS, J. *et al.* Mechanisms of Action of Probiotics, **Advances in Nutrition**, v. 10, 1, p. S49–S66, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>. Acesso em: 22 março. 2022.

ROTHSCHILD, D. *et al.* Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. **Nature** 555, p. 210-215, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature25973>. Acesso em: 26 março. 2022.

SMITS, S.A. *et al.* Seasonal cycling in the gut microbiome of the hadza hunter-gatherers of tanzania. **Science**, v. 357, p. 802–806, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aan4834>. Acesso em: 9 abril. 2022.

SUN, L. *et al.* Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. **Protein Cell** 9, p. 397–403, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0546-3>. Acesso em: 19 abril. 2022.

TSENG, Ching-Hung.; WU, Chun-Ying. The gut microbiome in obesity, **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 118, n. 1, p. 3-9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.009>. Acesso em: 27 março. 2022.

TURNBAUGH, P. *et al.* The Human Microbiome Project. **Nature** 449, p. 804–810, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature06244>. Acesso em: 4 abril. 2022.

URSELL, L.K. *et al.* Defining the human microbiome. **Nutrition reviews**, v. 70, p. 38-44, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>. Acesso em: 2 março. 2022.

VALDES, AM.; WALTER, J.; SEGAL, E.; SPECTOR, TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. **BMJ**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.k217>. Acesso em: 14 março. 2022.

WANG B. *et al.* The Human Microbiota in Health and Disease. **Engineering**, v. 3, n. 1, p. 71-82, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>. Acesso em: 25 fevereiro. 2022.

WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. **Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation**, 2000. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>. Acesso em: 27 março. 2022.

WOLTERS, M. *et al.* Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health - a systematic review conducted within the MyNewGut project. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 6, p. 2504-2520, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.02>. Acesso em 24 fevereiro.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA NUTRIENTS

Manuscript Submission Overview

Types of Publications

Nutrients has no restrictions on the length of manuscripts, provided that the text is concise and comprehensive. Full experimental details must be provided so that the results can be reproduced. *Nutrients* requires that authors publish all experimental controls and make full datasets available where possible (see the guidelines on [Supplementary Materials](#) and references to unpublished data).

Manuscripts submitted to *Nutrients* should neither be published previously nor be under consideration for publication in another journal. The main article types are as follows:

- **Articles:** Original research manuscripts. The journal considers all original research manuscripts provided that the work reports scientifically sound experiments and provides a substantial amount of new information. Authors should not unnecessarily divide their work into several related manuscripts, although short *Communications* of preliminary, but significant, results will be considered. The quality and impact of the study will be considered during peer review.
- **Reviews:** These provide concise and precise updates on the latest progress made in a given area of research. Systematic reviews should follow the [PRISMA guidelines](#).
- **Comment:** Comments that refer to a *Nutrients* paper must be received within 3 months of the paper's publication. The comment should have no more than 450 words and a maximum of 10 references. All comments must include a conflict of interests statement.

Accepted File Formats

Authors are encouraged to use the [Microsoft Word template](#) or [LaTeX template](#) to prepare their manuscript. Using the template file will substantially shorten the time to complete copy-editing and publication of accepted manuscripts. The total amount of data for all files must not exceed 120 MB. If this is a problem, please contact the Editorial Office nutrients@mdpi.com. Accepted file formats are:

- **Microsoft Word:** Manuscripts prepared in Microsoft Word must be converted into a single file before submission. When preparing manuscripts in Microsoft Word, we encourage you to use the [Nutrients Microsoft Word template file](#). Please insert your graphics (schemes, figures, etc.) in the main text after the paragraph of its first citation.
- **LaTeX:** Manuscripts prepared in LaTeX must be collated into one ZIP folder (including all source files and images, so that the Editorial Office can recompile the submitted PDF). When preparing manuscripts in LaTeX, we encourage you to use the [Nutrients LaTeX template files](#). You can now also use the online application [writeLaTeX](#) to submit articles directly to *Nutrients*. The MDPI LaTeX template file should be selected from the [writeLaTeX template gallery](#).
- **Supplementary files:** May be any format, but it is recommended that you use common, non-proprietary formats where possible (see below for further details).

Disclaimer: Usage of these templates is exclusively intended for submission to the journal for peer-review, and strictly limited to this purpose and it cannot be used for posting online on preprint servers or other websites.

Free Format Submission

Nutrients now accepts free format submission:

- We do not have strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the required sections: Author Information, Abstract, Keywords, Introduction, Materials & Methods, Results, Conclusions, Figures and Tables with Captions, Funding Information, Author Contributions, Conflict of Interest and other Ethics Statements. Check the Journal *Instructions for Authors* for more details.
- Your references may be in any style, provided that you use the consistent formatting throughout. It is essential to include author(s) name(s), journal or book title, article or chapter title (where required), year of publication, volume and issue (where appropriate) and pagination. DOI numbers (Digital Object Identifier) are not mandatory but highly encouraged. The bibliography software package *EndNote*, *Zotero*, *Mendeley*, *Reference Manager* are recommended.
- When your manuscript reaches the revision stage, you will be requested to format the manuscript according to the journal guidelines.