

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

ALINE RIBEIRO FLOR

DISBIOSE E OBESIDADE: Uma revisão de literatura

João Pessoa

2017

ALINE RIBEIRO FLOR

DISBIOSE E OBESIDADE: Uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Nutrição com linha específica em Nutrição Clínica.
Orientadora: Profa Me. Pamela Rodrigues Martins Lins

João Pessoa

2017

F632d Flor, Aline Ribeiro.

Disbiose e obesidade: uma revisão de literatura/ Aline Ribeiro Flor. - - João Pessoa, 2017.

32f. -

Orientadora: Pamela Rodrigues Martins Lins.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Disbionose. 2. Obesidade. 3. Probióticos. 4. Prebióticos. 5. Nutrição.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616.34-008.1(043.2)

ALINE RIBEIRO FLOR

DISBIOSE E OBESIDADE: Uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Aprovado em 04 de dezembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Me. Pamela Rodrigues Martins Lins
Universidade Federal da Paraíba
Orientador

Profa. Me. Sonia Cristina Pereira De Oliveira Ramalho Diniz
Universidade Federal da Paraíba
Examinador interno

Profa. Dra. Talita Maria Alves Lopes Da Silva
Universidade Federal da Paraíba
Examinador interno

A Jesus, por ser o meu redentor e a vida da minha vida.
À minha mãe e a minha avó por me amarem e cuidarem de mim da melhor forma
possível, sempre me conduzindo pelo Caminho.

Dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, aquele que devido seu imenso amor me fez sua filha, me dando o privilégio de ter Jesus como vida de minha vida.

Aos meus pais, Maria do Carmo Ribeiro e Vicente Tertuliano (*in memoriam*), por terem me gerado. De forma especial a minha mãe que foi e é uma grande inspiração para mim. Sou infinitamente grata a Deus por tê-la comigo.

A minha avó, Francisca Ribeiro, que com paciência e amor tem me acompanhado até aqui, e a minha irmã Dayana Ribeiro por compartilhar os fardos da vida.

A minha tia, Izarelle Ribeiro, que sempre cuidou tão bem de mim, me encorajando e sendo um referencial para nossa família. Agradeço também a minha tia Eliane Ribeiro que me marcou profundamente me encorajando a seguir minha vida mesmo que as circunstâncias não fossem favoráveis. Aos demais familiares a minha gratidão por todo o suporte e amor.

A minha amiga, Railda Fernandes, e a todos os amigos que Deus me deu a honra de compartilhar a amizade.

A minha grande amiga Ingrid Castelle, que tive a oportunidade de estreitar os laços durante a caminhada acadêmica. Agradeço também a minha amiga Ilma Suênia, que me serviu de apoio em tantos momentos, a Deyse e aos demais amigos de turma.

Aos meus amigos e irmãos em Cristo. Em especial Thaynara, Luiz e Karl Marx. Muito obrigada por tudo. Tenho crescido muito com vocês.

A professora Tereza Vasconcelos e ao professor Neto Moreira que de forma tão zelosa me aconselharam me permitindo enxergar além. Sou profundamente grata a Deus pelo amor e cuidado dEle através dos senhores.

A todos os professores e demais profissionais que participaram da minha vida acadêmica muito obrigada por todo aprendizado. À professora Leylliane Interaminense pela oportunidade e por todo cuidado durante o tempo que fui monitora de Dietética.

A minha orientadora, Pamela Rodrigues Martins Lins, que com tanta paciência e cuidado colaborou para que a realização desse trabalho fosse possível. Sem dúvida é uma grande inspiração para mim.

Agradeço a professora Ilka Maria Lima por todas as conversas, por toda a atenção e carinho. A professora Sônia Cristina Pereira por todo aprendizado e carinho. A

professora Talita Maria Alves por avaliar e contribuir com o meu trabalho de conclusão de curso.

A todos que de alguma forma participam da minha vida deixo meu agradecimento.

Mas em nada tenho a minha vida por preciosa, contanto que cumpra com alegria a minha carreira e o ministério que recebi do Senhor Jesus, para dar testemunho do evangelho da graça de Deus.

Atos 20.24

RESUMO

As mudanças no estilo de vida nos dias atuais têm conduzido a população mundial para um cenário crítico. A obesidade tem sido considerada como uma crise pública da saúde, contribuindo como fator de risco para diversas doenças crônicas importantes e até mesmo para o óbito. A relevância da microbiota intestinal humana relacionada a saúde e a doença tem sido estudada há bastante tempo. A genética, o tipo de parto, a idade, a dieta, a administração de antibióticos e o ambiente podem modificar a microbiota intestinal humana. Durante os três primeiros anos de vida acontecerão muitas mudanças na microbiota, porém na fase adulta há uma maior estabilidade dos micro-organismos presentes. O termo disbiose é usado para o desequilíbrio na microbiota intestinal entre bactérias benéficas e patogênicas, e este desequilíbrio pode ser associado a outras patologias, entre elas a obesidade. Embora não se saiba ao certo os mecanismos que levam ao ganho de peso por meio da disbiose, a microbiota intestinal pode ser um atenuador no desenvolvimento da obesidade através do aumento da extração energética dos componentes da dieta, da lipogênese, e da permeabilidade intestinal da endotoxemia. Os alimentos funcionais têm sido bastante mencionados devido seus benefícios à saúde. Entre outras formas de modificação da microbiota intestinal os prebióticos e probióticos têm sido mencionados como um tratamento pertinente em pessoas com obesidade. Assim, a modulação da microbiota intestinal tem sido considerada como um alvo potencial, podendo ser associada a outras ferramentas que contribuam com o tratamento de indivíduos nessas condições.

Palavras-chave: disbiosis; obesidade; probióticos; prebióticos

ABSTRACT

Today's lifestyle changes have driven the world's population into a critical scenario. Obesity has been considered as a public health crisis, contributing as a risk factor for several important chronic diseases and even for death. The relevance of the human intestinal microbiota related to health and disease has been studied for a long time. Genetics, type of delivery, age, diet, administration of antibiotics and the environment may modify the human intestinal microbiota. During the first three years of life many changes will occur in the microbiota, but in the adult phase there is a greater stability of the microorganisms present. The term dysbiosis is used to the imbalance the intestinal microbiota between beneficial and pathogenic bacteria, and this imbalance may be associated with other pathologies, including obesity. Although the mechanisms that lead to weight gain through dysbiosis are unclear, the intestinal microbiota may be an attenuator in the development of obesity by increasing the energy extraction of dietary components, lipogenesis, and intestinal permeability of endotoxemia. Functional foods have been widely mentioned because of their health benefits. Among other forms of modification of the intestinal microbiota, prebiotics and probiotics have been mentioned as a relevant treatment in people with obesity. Thus, the modulation of the intestinal microbiota has been considered as a potential target and may be associated with other tools that contribute to the treatment of individuals under these conditions.

Key words: dysbiosis; obesity; probiotics; prebiotics

LISTA DE SIGLAS

AGCC - Ácidos Graxos de Cadeia Curta

ALC - Ácido linoleico conjugado

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations

IMC – Índice de Massa Corporal

OMS - Organização Mundial da Saúde

RNAr - Ácido Ribonucleico ribossomal

TLRs - Receptores Toll-like

TMF - Transplante de Microbiota Fecal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 METODOLOGIA.....	13
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1 OBESIDADE.....	14
3.2 DISBIOSE.....	16
3.3 O PAPEL DA DISBIOSE NA OBESIDADE.....	18
3.4 USO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS.....	21
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

O excesso de peso e a obesidade são definidos como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura que pode ser prejudicial à saúde (WHO, 2017). A obesidade, considerada anteriormente um problema confinado a países de alta renda, prevalece atualmente também em países de baixa e média renda, alcançando proporções epidêmicas em todo o mundo. A cada ano, pelo menos 2,8 milhões de pessoas morrem por causa da obesidade e do sobrepeso (WHO, 2017).

No Brasil, em entrevista realizada em 2016 com indivíduos maiores de 18 anos pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), chegou-se ao resultado de que um em cada cinco brasileiros está acima do peso, e que a prevalência de obesidade teve um aumento significativo, passando de 11,8% em 2006, para 18,9% em 2016 (BRASIL, 2017).

O epitélio intestinal desenvolve funções importantes do organismo humano. Assim, desde a colonização inicial, a microbiota intestinal desempenha importantes funções imunológicas, antibacterianas e metabólicas (MORAES et al., 2014).

O desenvolvimento da microbiota intestinal fornece a base para uma barreira que impeça bactérias patogênicas de invadir o trato gastrointestinal. A composição da microbiota intestinal juntamente com o sistema imunológico intestinal permite que a bactéria residente exerça uma função protetora (SALMINEN et al., 1999).

Qualquer desequilíbrio microbiano dentro ou sobre o corpo, incluindo o do trato gastrointestinal é referido pelo termo disbiose (UNDERHIL; ILELV, 2014), e essas alterações na microbiota podem resultar de fatores internos e externos ao hospedeiro e desencadear diversas doenças (SILVA et al., 2016).

Evidências de que a composição da microbiota pode ser diferente em seres humanos obesos e magros levou à especulação de que a microbiota intestinal pode participar na patologia da obesidade (TSUKUMO et al. 2013). Portanto, o papel significativo da microbiota intestinal na obesidade demonstra que essa é uma questão importante a tratar em pacientes que possuam essa patologia. (PERPETUO; WILASCO; SCHNEIDER, 2015).

Junto ao tratamento da obesidade o uso de alimentos funcionais como probióticos e prebióticos tem demonstrado ser uma alternativa relevante, por visarem à integridade intestinal, podendo assim serem utilizados para o

reestabelecimento da microbiota em casos de disbiose intestinal (ALMEIDA et al., 2009).

Diante dos indícios de que a microbiota pode estar associada à obesidade, o presente trabalho pretendeu realizar uma revisão bibliográfica acerca do tema a fim de explanar a relação entre a disbiose e a obesidade e o uso de probióticos e prebióticos nessa condição.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado com base nos dados levantados a partir da revisão bibliográfica de periódicos nacionais e internacionais que apresentam considerável relevância com o tema aqui abordado, sendo utilizados na pesquisa destes periódicos os seguintes bancos de dados: PUBMED, LILACS, MEDLINE, SCIELO e CHOCRANE.

Os descritores utilizados foram de acordo com o MeSH: dysbiosis, obesity, probiotics e prebiotics. Bem como a busca através de palavras-chave em várias combinações com os descritores em saúde.

Foram encontrados 75 artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol, e português entre os anos 2012 e 2017, dos quais, após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 36 por se encontrarem em dois bancos de dados simultaneamente, e mais 20 que não tinham relação com o tema proposto. Portanto, restaram 19 artigos que foram utilizados para embasamento deste artigo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 OBESIDADE

O excesso de peso é um estado no qual o peso excede um padrão baseado de acordo com a estatura, e a obesidade é uma condição de gordura excessiva, seja generalizada ou localizada. Ambos são geralmente paralelos entre si (LYSEN; ISRAEL, 2012).

Em adultos, o índice de massa corporal (IMC), obtido por meio do cálculo do peso de uma pessoa (em quilogramas) dividido pelo quadrado de sua altura (em metros), é uma medida simples utilizada para classificar o estado nutricional. Indivíduos que apresentam IMC igual ou maior a 25,0 são considerados com sobrepeso, enquanto os que apresentam 30,0 ou mais, considerados com obesidade (WHO, 2017a). Outros métodos de classificação incluem circunferência da cintura, relação cintura e quadril, e impedância biométrica (WORD OBESITY, 2017).

O excesso de peso e a obesidade são fatores de risco importantes para uma série de doenças crônicas, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares e câncer (WHO, 2017a). Pensando nisso, os governantes têm se preocupado em buscar estratégias que vão de encontro ao problema. O cuidado desde a infância têm sido uma dessas tentativas de trazer melhorias para a saúde da população, pois a obesidade infantil compromete o desenvolvimento físico, social e o bem-estar psicológico das crianças, além de ser um risco conhecido de obesidade e outras doenças não transmissíveis na vida adulta (WHO, 2017b).

A pandemia global da obesidade é uma crise de saúde pública colocando um enorme fardo sobre os recursos econômicos (MAFFEYONE; DOMINGUEZ; LAURSEN, 2017). Essa doença é influenciada por fatores genéticos, ambientais, socioculturais e comportamentais. Acredita-se que o hábito alimentar inadequado e o sedentarismo devem ser os principais fatores que influenciam o aumento da obesidade nos grupos populacionais geneticamente suscetíveis (CARVALHO; DUTRA, 2014).

Nos países da América Latina e Caribe a obesidade e o sobrepeso em adultos tem se mantido de forma altamente preocupante. Estima-se que mais ou menos 58 % da população (cerca de 360 milhões de pessoas) têm sobrepeso, e que

a obesidade afete a 23 % (140 milhões) (FAO e OPS, 2017). No Brasil, segundo o estudo realizado pela Vigitel, uma em cada cinco pessoas apresenta sobrepeso e a prevalência de obesidade cresceu significativamente (BRASIL, 2017). De forma a lamentar, o resultado em nível mundial é o falecimento de pelo menos 2,8 milhões de pessoas todos os anos (WHO, 2017a).

O estilo de vida influencia fortemente os componentes do balanço energético, seja pelo padrão de consumo ou pelas atividades motoras cotidianas (CARVALHO; DUTRA, 2014). Os padrões de alimentação estão mudando rapidamente na maioria dos países, e, cada vez mais, estão trilhando um caminho crítico. Suas principais mudanças são substituições de alimentos *in natura* ou minimamente processados por alimentos industrializados (BRASIL, 2014).

Este cenário não é apenas inerente aos dias de hoje. Hill e Peters (1998) descreveram o contexto da década de 1990 como um meio ambiente onde predominava em todos os países ocidentais ou com hábitos de vida ocidentalizados a oferta ilimitada de alimentos baratos, palatáveis, práticos e de alta concentração energética.

A obesidade é um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas. Os princípios genéticos e a influência do genótipo na etiologia desta desordem podem ser amenizados ou agravados por condições não genéticas que atuam sobre mediadores fisiológicos de gasto e consumo energético (JEBB, 1997).

Em estudo de metanálise realizado em oito centros pelo mundo, com 1.399 indivíduos maiores de 18 anos, constatou-se que o fluxo energético, que é o gasto energético na mesma proporção que a ingestão energética, pode aumentar a massa corporal. Os autores chegaram ainda à conclusão de que uma elevada ingestão energética é o principal fator para o alto ganho de massa corporal em populações (SWINBURN et al. 2009).

Muitos fatores hormonais e neurais atuantes na regulação do peso são determinados geneticamente. Pequenos defeitos em sua expressão ou interação poderiam contribuir significativamente para o ganho de peso (LYSEN; ISRAEL, 2012). Dentre os hormônios neurotransmissores e neuromoduladores de ação central estão o Neuropeptídeo Y (NPY), os opióides endógenos (dinorfinas e b endorfinas), orexígeros A e B e a galanina que atuam aumentando a ingestão alimentar, enquanto colecistoquinina, CART (transcritos regulados por cocaína e

anfetamina), dopamina, neurotensina e leptina, entre outros, atuam na forma oposta (KALRA, 1999).

Investigações sobre o assunto têm identificado alguns casos de obesidade associados a mutações dos genes (ANDERSEN, 2003). A leptina por meio de uma alça de retroalimentação negativa modula a atividade de circuitos neuronais que controlam a massa de tecido adiposo (SANDE-LEE; VELLOSO, 2012). A concentração sanguínea deste hormônio está associada à massa total de tecido adiposo do organismo. Dessa maneira, medidas indiretas de gordura corpóreas também estão densamente relacionadas com a leptina circulante (CONSIDINE, 1996).

As escolhas nutricionais ou do estilo de vida podem ativar ou desativar os genes desencadeantes da obesidade (LYSEN; ISRAEL, 2012). Sabendo-se que o estilo de vida adotado também influencia no desenvolvimento da patologia da obesidade, é importante que sejam tomadas atitudes que conduzam a população a uma vida mais saudável.

3.2 DISBIOSE

O intestino humano é o ambiente natural para um ecossistema microbiano diversificado e dinâmico (ALONSO; GUARNER, 2013), que inclui bactérias, vírus, protozoários e fungos (BACKHED et al., 2012). Essa diversidade tem sido revelada através da aplicação da sequenciação de alto rendimento do Ácido Ribonucleico ribossomal (RNAr) microbiano ou do Ácido Desoxirribonucléico (DNA) (GOULET, 2015)

A microbiota intestinal humana, também conhecida como flora intestinal compreende cerca de 100 trilhões de microrganismos, que abrangem funções metabólicas do hospedeiro com produção de uma ampla variedade de nutrientes, e exercício de efeito imunomodulador auxiliando a competência da barreira intestinal (YU et al., 2012; LÜBBERT; SALZBERGER; MÖSSNER, 2017). O domínio Bactéria é dividido em muitos filos, e os que mais se destacam por maior presença na microbiota humana são os Firmicutes, Bacteroides, Actinobactérias, e Proteobacteria (BELIZÁRIO; NAPOLITANO, 2015).

Um dos grandes avanços na nossa compreensão da microbiota intestinal é o reconhecimento de que esse é um órgão metabolicamente adaptável (PETERSON et al., 2015). Sua importância relacionada à saúde e a doença vem sendo estudada há bastante tempo. O russo Elie Metchnikoff, agraciado com o prêmio Nobel em 1908 por seus trabalhos no Instituto Pasteur, afirmou em 1907 que a dependência dos micro-organismos intestinais em relação aos alimentos tornava possível adotar medidas para modificar a flora do nosso organismo e substituir os micro-organismos nocivos por micro-organismos úteis (FAO; OMS, 2001).

Segundo Arrieta et al. (2014), durante o decorrer da vida a microbiota terá sua composição modificada, onde nos primeiros 3 anos de idade os micro-organismos presentes no intestino são reflexo da interação entre a criança e o ambiente. Para Principi e Esposito (2016), após o nascimento não apenas o ambiente, mas também a genética, o tipo de parto, a idade, a dieta e administração de antibióticos influenciam no desenvolvimento da microbiota intestinal. Quanto à fase adulta, esta passa a demonstrar uma microbiota mais estável, sendo habitadas por micro-organismos autóctones, ou seja, presentes com maior regularidade (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

A disbiose é o desequilíbrio entre as bactérias patogênicas e as benéficas, podendo conduzir o hospedeiro a prejuízos na saúde (SHEN; OBIN; ZHAO, 2013). Se induzida nos primeiros períodos de vida, a disbiose pode ocasionar relevantes consequências práticas, pois alterações drásticas na composição de micro-organismos induz a modificação do desenvolvimento do sistema imunológico e do metabolismo do indivíduo (PRINCIPI; ESPOSITO, 2016).

Segundo Belizário e Napolitano (2015), as mudanças na estabilidade e dinâmica de inúmeras comunidades microbianas foram associadas a várias doenças, incluindo diabetes tipo II, obesidade, doença hepática gordurosa, síndrome do intestino irritável e até mesmo certos tipos de câncer.

Sabendo-se da importância da microbiota intestinal e de sua capacidade de ser modificada por fatores externos e internos, podendo ser associada a diversas patologias, torna-se necessário a busca por meios de manter o seu equilíbrio a fim de contribuir positivamente para a saúde do hospedeiro.

3.3 O PAPEL DA DISBIOSE NA OBESIDADE

O ambiente moderno é um potente estímulo para a obesidade. A mudança no estilo de vida atual da maioria da população tem levado a um aumento significativo da prevalência da obesidade em diversas populações do mundo, incluindo o Brasil (ABESO, 2016). O tratamento dessa doença tem evoluído ao longo dos anos, assim como a prevenção, incorporando, atualmente, intervenções no estilo de vida e tratamentos interdisciplinares (LYSEN; ISRAEL, 2012).

Muitos estudos têm demonstrado associação entre a disbiose intestinal e uma grande variedade de doenças humanas; entretanto, na maioria dos casos, ainda não foi possível estabelecer sua causalidade (PETERSON et al., 2015). Entre essas doenças está a obesidade e também suas comorbidades (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

Com isso, a modulação da microbiota intestinal tem sido considerada como um alvo potencial (SHEN; OBIN; ZHAO, 2012; BULL; PLUMMER, 2015). Apesar disso, um grande desafio inerente a modulação da microbiota intestinal para corrigir a disbiose ainda existe e reside na nossa capacidade para alterar de forma confiável a composição de comunidades bacterianas para conseguir os resultados clínicos desejados, evitando consequências negativas indesejadas ou mal percebidas (PETERSON, 2015).

A função da barreira intestinal pode ser definida como a capacidade do intestino para acolher as bactérias comensais e moléculas, preservando ao mesmo tempo a capacidade para absorver nutrientes e prevenir a invasão de microorganismos indesejáveis no hospedeiro. A microbiota intestinal tem a função de proteção contra patógenos, através da competição por nutrientes e receptores, por meio da produção de compostos antimicrobianos. Estudo realizado em ratos livres de germes mostraram anomalias estruturais, como por exemplo, área da superfície intestinal reduzida e diminuição da renovação celular epitelial comparado com ratos colonizados (GOULET, 2015).

Klapan e Walker (2012) constataram que a melhor hipótese em relação a microbiota intestinal e a obesidade subsequente é que fatores dietéticos induzem alterações na microbiota intestinal que apresentam um fenótipo de obesidade, através de vários mecanismos.

O mecanismo exato que contribui para o ganho de peso através da microbiota e da permeabilidade intestinal continua incerto. Entretanto, acredita-se que a microbiota intestinal pode colaborar no desenvolvimento da obesidade através do aumento da extração energética dos componentes da dieta, da lipogênese, e da permeabilidade intestinal da endotoxemia mediada especialmente pelo lipossacarídeo (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

Acredita-se que a microbiota de um indivíduo obeso exiba uma capacidade aumentada para colher energia da dieta, juntamente com uma diminuição na capacidade de estimular a produção de fatores intestinais que inibem a deposição de gordura (TURNBAUGH et al., 2006).

Em estudo com indivíduos obesos, submetidos a um programa de emagrecimento, com duração de 52 dias, utilizando dois tipos de dietas, uma com restrição de lipídeos e outra com restrição de carboidratos, observou-se que o emagrecimento obtido, independente do tipo da dieta, fomentou a modificação na microbiota intestinal, tornando-a semelhante à microbiota de indivíduos magros, com isso demonstrando que há relação entre o peso corporal e a microbiota intestinal (LEY et al., 2005).

O tipo de alimento consumido é capaz de influenciar a composição da microbiota intestinal. Os sacarídeos não absorvidos pelo intestino são fermentados por bactérias produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Os constituintes dos AGCC são acetato, propionato e butirato (GOULET, 2015). Dos AGCC, 90 % não são absorvidos pelos colonócitos. O butirato, em sua maioria, é utilizado como fonte energética nas células intestinais e o que sobra atinge a circulação portal. Por esse motivo, AGCC podem fornecer calorias adicionais quando oxidados pelo hospedeiro e favorecer o ganho de peso na forma de gordura corporal (MOREIRA, 2012).

Para Araujo et al. (2017), a modulação da microbiota intestinal por dieta hiperlipídica tem um grande impacto nas funções imunológicas e metabólicas do hospedeiro:

antes do início da obesidade, a dieta hiperlipídica induz a disbiose intestinal associadas com início de alterações fisiopatológicas, como a inflamação de baixo grau, a diminuição da produção e secreção de muco e diminuição da expressão de proteínas. O que conseqüentemente pode promover o desenvolvimento de sistemas de inflamação, adiposidade, obesidade, resistência à insulina e hiperglicemia.

A proximidade física de populações microbianas com o tecido do hospedeiro subjacente facilita muitas oportunidades metabólicas e imunológicas para benefício do hospedeiro; no entanto, simultaneamente constitui uma ameaça constante para a saúde humana. Com isso o sistema imunológico deve buscar o equilíbrio entre as bactérias comensais e as patogênicas (PETERSON et al., 2015).

A microbiota tem funções importantes do desenvolvimento do sistema imunológico do intestino, incluindo a modulação do desenvolvimento da camada intestinal e estruturas linfoides da mucosa, a diferenciação das células imunes, e a produção de mediadores imunitários (GOULET, 2015).

As bactérias comensais mantêm um bom relacionamento com os seus hospedeiros através da ativação transiente da cascata de NF- κ B ou a sua supressão por mecanismos diversos. Os Receptores Toll-like (TLRs) e citocinas derivadas também desempenham um papel central na ligação entre a imunidade inata e adaptativa exercida através de ações nas células T, mantendo um equilíbrio TH1/Th2 fisiológico. Quando há respostas de Th1 de forma polarizada, produz excessivamente as citocinas IFN- γ , IL-2, e IL-12, que estão associadas com a depuração de agentes patogênicos intracelulares, e doenças crônicas, incluindo diabetes e obesidade (SANZ; SANTACRUZ; PALMA, 2008).

Assim, o papel significativo da microbiota intestinal na obesidade demonstra que isso é uma questão importante a se tratar em pacientes que possuam a patologia, em conjunto com atividade física, dieta, tratamento psicológico, medicamentos e às vezes cirurgia (PERPETUO; WILASCO; SCHNEIDER, 2015)

Estudos baseados em modelos animais com microbiota controlada e que foram submetidos a Transplante da Microbiota Fecal (TMF) forneceram evidências inequívocas de que as modificações nas bactérias desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da obesidade e resistência à insulina (TURNBAUGH et al., 2006).

Entre outros tratamentos, a utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos tem sido proposta como ferramenta para controlar e modular comunidades microbianas (BELIZÁRIO; NAPOLITANO, 2015).

O TMF é um tratamento relativamente novo para a disbiose, objetivando a restauração da microbiota intestinal. Nesse procedimento é realizada a transmissão de micro-organismos fecais do trato gastrointestinal de um doador saudável para o de um receptor não saudável. Contudo, a única indicação para o TMF, atualmente, é

em casos em que haja a múltipla ocorrência de *Clostridium difficile*. Dessa forma, o tratamento com TMF indica um melhor resultado apresentando cerca de 85% de sucesso enquanto o resultado obtido em indivíduos tratados de maneira convencional é de 30 % (LÜBBERT; SALZBERGER; MÖSSNER, 2017). Esse tipo de tratamento tem fornecido evidências esclarecedoras de que as alterações nas bactérias das comunidades apresentam funções relevantes na fisiopatologia da obesidade e resistência à insulina (TURNBAUGH et al., 2006).

Dentro do que nos é possível compreender, até os dias de hoje, sobre a relação entre a disbiose e a obesidade é que torna-se viável atentar para detalhes que fazem toda diferença, promovendo assim, um melhor embasamento para contribuir com o tratamento nutricional de pessoas que estejam com sobrepeso ou obesidade.

3.4 USO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS

A urbanização foi acompanhada por uma transição nos padrões alimentares e teve grande experiência em sistemas alimentares (FAO, 2017). Estudo realizado na Espanha apontou prevalência de dificuldades para alimentação saudável em torno de 80%. As principais barreiras citadas foram horário irregular de trabalho, falta de força de vontade, custo dos produtos e necessidade de abrir mão de alimentos de que gosta (LINDEMANN, 2016).

Nos últimos anos, a preocupação com a manutenção da saúde da população alcançou abrangência muito maior com a inclusão do conceito de prevenção de doenças. Com isso a alimentação tem papel cada vez mais fundamental (COLLI et al., 2014).

Os alimentos funcionais têm sido bastante mencionados devido seus benefícios à saúde. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, alimentos funcionais são alimentos que contém ingredientes que podem auxiliar na saúde, como, por exemplo, na manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos, no funcionamento do intestino, na redução da absorção do colesterol, no equilíbrio da microbiota intestinal, entre outros (ANVISA, 2017).

Dessa forma a alegação de propriedade funcional considerada pela legislação brasileira

é aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano. Quanto a alegação de propriedade de saúde: é aquela que afirma, sugere ou implica a existência de relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde (BRASIL, 1999).

As investigações da microbiota intestinal são vitais para compreender e intervir na atual epidemia de obesidade (SHEN; OBIN; ZHAO, 2012). As opções terapêuticas que influenciam a microbiota intestinal incluem antibióticos, probióticos, prebióticos e um método relativamente novo chamado transplante da microbiota fecal (LÜBBERT; SALZBERGER; MÖSSNER, 2017). Segundo Bull e Plummer (2015) o uso dos probióticos e prebióticos oferecem benefícios na melhoria da saúde e redução de doenças de risco em áreas como a obesidade e doença metabólica.

A palavra probiótico foi utilizada pela primeira vez por Lilly e Stillwell, em 1965, em oposição à palavra antibiótico, para se qualificar uma substância microbiana confiável para estimular o crescimento de micro-organismos em outras avaliações (BUTEL, 2014). Essa palavra relativamente nova tem o significado de “a favor da vida”, e atualmente é usada para designar bactérias que têm efeitos benéficos para seres humanos e animais (FAO; OMS, 2001). Quanto aos prebióticos, estes constituem um grupo distinto dos probióticos, são ingredientes não digeríveis de alimentos que contribuem para o crescimento benéfico de uma das bactérias que já estão estabelecidas no colón, ou de um número limitado a ela (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

Para Martinez, Leone e Chang (2017) a crescente popularidade e comercialização de probióticos têm ultrapassado o ritmo dos estudos que podem comprovar e apoiar os benefícios de forma contundente. Dessa forma, é necessário que o consumidor esteja atento a sua utilização.

Os benefícios clínicos de probióticos dependem da seleção de cepas, dose e duração da administração, preservação no trato gastrointestinal, e, talvez, combinações de probióticos. Dependendo da situação clínica, probióticos podem ser administrados como medicamentos ou em combinação com os alimentos (GOULET, 2015).

Devido sua crescente utilização como nutracêuticos e não como drogas, há uma preocupação com a qualidade adequada, com o controle e a padronização. (MARTINEZ; LEONE; CHANG, 2017). Com esse intuito, a FAO e OMS (2001) estabelecem critérios para a fabricação de probióticos, sendo necessário identificar

corretamente todas as cepas através da classificação internacional; caracterizar cada estirpe com suas funções e nível de segurança; validar os benefícios para a saúde por meio de estudos em seres humanos, apresentando a quantidade e os benefícios que os micro-organismos fornecerão; e rotular o produto com informações de eficácia e conteúdo de forma fidedigna.

Uma variedade de processos de fabricação tem permitido um amplo mercado de probióticos para o consumidor, a partir de alimentos lácteos, tais como leites fermentados e queijos (BULL; PLUMMER, 2015). Além disso, os probióticos podem pertencer a outros gêneros bacterianos não incluídos nas bactérias lácticas. Contudo, o uso é mais restrito por apresentarem um risco potencial maior de ocasionar efeitos indesejáveis, como no uso de probióticos pertencendo ao gênero *Enterococcus*. (BUTEL, 2014). Portanto, os microrganismos mais utilizados como probióticos são as bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (FAO; OMS, 2001).

A utilização de probióticos e prebióticos na modulação da microbiota do hospedeiro pode estar relacionada a alguns modos de ação

O primeiro modo de ação é o efeito barreira, exercida contra agentes patogênicos, impedindo ou limitando sua colonização. A inibição bacteriana pode ser devido à geração de bacteriocinas de inibição de largo espectro, em metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta, que induz uma redução do pH pouco favorável para o crescimento bacteriano, ou para biosurfactantes com uma atividade antimicrobiana. O segundo modo de ação diz respeito a melhoria da função intestinal, e o terceiro modo de ação é a modulação do sistema imunológico (BUTEL, 2014).

Os mecanismos de ação dos probióticos estão, portanto, principalmente documentados através de estudos *in vitro* ou de modelo animal, sendo assim limitada a confirmação de sua eficácia em humanos (BUTEL, 2014).

O efeito antimicrobiano acontece através da liberação de moléculas antimicrobianas no ambiente intestinal, ocupando o espaço e impedindo que outros micro-organismos se proliferem. Além disso, os probióticos tem a capacidade de produzir ácidos graxos de cadeia curta como o butirato que entre outras funções é capaz de melhorar a integridade do epitélio do intestino. De forma coadjuvante os probióticos também atuam no sistema imunológico (PATEL; DUPONT, 2015).

Algumas estirpes probióticas do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram mencionadas para sintetizar o ácido linoleico conjugado (ALC) a partir de ácidos graxos poli-insaturados de óleo de soja, o que reduz os lipídeos do soro e colesterol no fígado. Um exemplo destas bactérias é *Lactobacillus rhamnosus* PL60, que foi

encontrado para exercer um efeito antiobesidade em ratos com obesidade induzida por dieta, após 8 semanas de alimentação. Esta cepa reduziu o peso corporal sem reduzir o consumo de energia, e causou uma redução específica de tecido adiposo branco, sem a produção de esteatose hepática, que é um lado comum do efeito do ALC (SANZ; SANTACRUZ; PALMA, 2008).

Em estudo realizado com camundongos obesos em tratamento com *Bifidobacterium*, foi demonstrado que houve redução de citocinas pró-inflamatórias e peso de tecido adiposo branco (CANI et al., 2007).

Estudos têm determinado sistematicamente a necessidade de prebióticos para promover o crescimento do probiótico. A suplementação de fibra pode ajudar no crescimento, colonização e função do probiótico, principalmente se houver informação suficiente sobre a fonte de combustível preferencial do probiótico (MARTINEZ; LEONE; CHANG, 2017).

O consumo de fibras para melhorar a digestão e saúde geral metabólica tem sido bastante apreciado, contribuindo para o aumento da saciedade, redução da motilidade, aumento do volume fecal, e redução da absorção de lipídios (SLAVIN, 2005).

Os prebióticos mais comumente usados são fruto-oligossacarídeos e transgalacto-oligossacarídeo, por exemplo, a inulina (ROBERFROID, 2000).

As evidências relacionadas aos efeitos tróficos dos carboidratos fermentáveis no trato digestório surgiram de estudos que demonstraram associação entre dietas enterais deficientes em fibras e atrofia da mucosa intestinal (COLLI et al., 2014).

A suplementação dietética com prebióticos pode promover o crescimento de bactérias benéficas, como lactobacilos e bifidobacterias (ROBERFROID, 2000).

Segundo Goulet et al. a modulação da microbiota intestinal com probióticos, prebióticos, e produtos de fermentação é promissora, mas requer mais estudos para otimizar os ingredientes utilizados, assim como a dose e duração, e para identificar o momento em que pode ser introduzido.

A combinação de prebióticos e probióticos administrada simultaneamente é denominada de simbiótico. Os simbióticos têm demonstrado aumentar os níveis de bactérias benéficas, tais como bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (BULL; PLUMMER, 2015).

Segundo Patel e Dupont (2015), a microbiota intestinal humana desempenha um papel importante na saúde humana e a modulação da microbiota intestinal pode

ser usada para tratar e prevenir uma série de doenças, e sua eficácia dependerá da etiologia da doença e da estirpe probiótica.

Portanto, a questão discutida na atualidade é sobre a heterogeneidade entre protocolos aplicados em muitos estudos, quanto ao modelo, dose, tratamento e quantidade de vezes; de forma que é necessário cautela com os probióticos já usados para tratamento da obesidade (LE BARZ et al., 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal humana como um meio adaptável é uma ferramenta ampla para o tratamento de diversas doenças, embora ainda não se conheça exatamente a fundo os detalhes de sua associação com cada uma delas.

Quanto a obesidade, estudos têm demonstrado que há de fato associação com a microbiota do hospedeiro. Portanto, há uma necessidade de estudos que consigam posteriormente detalhar os mecanismos que contribuem para o ganho de peso.

Devido a crescente disponibilidade de probióticos e prebióticos no mercado, torna-se mais acessível utilizá-los no tratamento da disbiose na obesidade junto a outras ferramentas sabendo que estes contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal.

Assim, hábitos saudáveis de alimentação junto ao uso de prebióticos e probióticos torna-se uma boa alternativa no tratamento de indivíduos nessa condição. Contudo, deve haver cautela em seu uso, pois ainda há algumas disparidades em alguns produtos oferecidos.

REFERÊNCIAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade** – São Paulo. ed. 4. 2016.

ALMEIDA, L. B. et al. Disbiose intestinal:revisão. **Revista brasileira de nutrição clínica**, v. 24, n. 1, p. 58-65, 2009.

ALONSO, V. R.; GUARNER, F. Linking the gut microbiota to human health. **British Journal of Nutrition**, v. 109, n. S2, p. S21-S26, 2013.

ANDERSEN, R. E. **Obesity: etiology, assessment, treatment and prevention**. United States of America: Human Kinetics, 2003.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Alimentos funcionais**. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2866855&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=alimentos-funcionais&inheritRedirect=true>
Acesso em: 23 novembro 2017

ARAÚJO, J. R. et al. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. **Biochimie**, 2017.
ARRIETA, M. C. et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. **Frontiers in immunology**, v. 5, 2014.

ARRIETA, M. C. et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. **Frontiers in immunology**, v. 5, 2014.

BÄCKHED, F. et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. **Cell host e microbe**, v. 12, n. 5, p. 611-622, 2012.

BELIZÁRIO, J E.; NAPOLITANO, M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. **Frontiers in microbiology**, v. 6, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 18 de 30 de abril de 1999. Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2 ed. Brasília-DF, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2016**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, 2017.

BORONI MOREIRA, A. P. et al. Gut microbiota and the development of obesity. **Nutricion hospitalaria**, v. 27, n. 5, 2012.

BULL, M. J.; PLUMMER, N. T. Part 2: treatments for chronic gastrointestinal disease and gut dysbiosis. **Integrative Medicine: A Clinician's Journal**, v. 14, n. 1, p. 25, 2015.

BUTEL, M. J. Probiotics, gut microbiota and health. **Médecine et maladies infectieuses**, v. 44, n. 1, p. 1-8, 2014.

CANI, P. D. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. **Diabetologia**, v. 50, n. 11, p. 2374-2383, 2007.

CARVALHO. K. M. B.; DUTRA, E. S. **Obesidade**. In: CUPPARI, L. Nutrição Clínica no adulto. 3 ed. Barueri, SP: Manole, 2014. cap. 9, p. 185-213.

COLLI, C. **Alimentos Funcionais** In: CUPPARI, L. Nutrição Clínica no adulto. 3 ed. Barueri, SP: Manole, 2014. cap. 5, p. 91-109.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292-295, 1996.

DAMIANI, D.I; CARVALHO, D. P. de; OLIVEIRA, R. G. de. Obesidade na infância—um grande desafio. **Pediatria moderna**, v. 36, n. 8, p. 489-528, 2000.

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. **The future of food and agriculture – Trends and challenges**. Rome. 2017.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401, 1995.

GOULET, O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. **Nutrition reviews**, v. 73, n.1, p. 32-40, 2015.

HILL, J. O.; PETERS, J.C. Environmental contributions to the obesity epidemic. **Science**. 1998. p. 1371–1374.

JEBB, S. A. Aetiology of obesity. **British Medical Bulletin**, v. 53, n. 2, p. 264-285, 1997.

KALRA, S. P. et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. **Endocrine reviews**, v. 20, n. 1, p. 68-100, 1999.

KAPLAN, J. L.; WALKER, W. A. Early gut colonization and subsequent obesity risk. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 278-284, 2012.

LE BARZ, M. et al. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. **Diabetes & metabolism journal**, v. 39, n. 4, p. 291-303, 2015.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 31, p. 11070-11075, 2005.

LINDEMANN, I. L.; Oliveira R. R.; SASSI, R. A. M. Dificuldades para alimentação saudável entre usuários da atenção básica em saúde e fatores associados. **Rev. Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v.21 n.2, 2016.

LÜBBERT, C.; SALZBERGER, B.; MÖSSNER, J. Fecal microbiota transplantation. **Der internist**, Berlin, V. 58, N. 5, P. 456, 2017.

LYSEN, K. L.; ISRAEL, L. K. **Nutrição no Controle de Peso**. In: MAHAN, L. K. et al. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 22, p.462-487.

MARTINEZ, K. B.; LEONE, V.; CHANG, E. B. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked?. **Gut microbes**, v. 8, n. 2, p. 130-142, 2017.

MAFFEYONE, P. B.; DOMINGUEZ, I. R.; LAURSEN. Overfat Adults and Children in Developed Countries: The Public Health Importance of Identifying Excess Body Fat. Hypothesis and Theory. **Frontiers in Public Health**. 2017.

MENDONCA, C. P.; ANJOS, L. A. dos. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 698-709, Junho 2004.

MORAES, A. C. F. et al . Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 58, n. 4, p. 317-327, June 2014 .

MOREIRA, A. P. B. et al. Gut microbiota and the development of obesity. **Nutricion hospitalaria**, v. 27, n. 5, 2012.

OLIVEIRA, A. M.; HAMMES, T. O. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. **Clinical e Biomedical Research**, [S.l.], v. 36, n. 4, jan. 2017.

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA ALIMENTACIÓN – FAO. **Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico**, octubre, 2001.

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA ALIMENTACIÓN Y LA AGRICULTURA – FAO Y ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD - OPS. **América Latina y el Caribe: Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional: Sistemas alimentarios sostenibles para poner fin al hambre y la malnutrición**. 2017. p. 56.

OLIVEIRA, A. M.; HAMMES, T O. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. **Clinical e Biomedical Research**, [S.l.], v. 36, n. 4, jan. 2016.

PATEL, R.; DUPONT, H. L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 2, p. 108-121, 2015.

PERPETUO, J. P.; WILASCO, M. I. A.; SCHNEIDER, A. C. R. The role of intestinal microbiota in energetic metabolism: new perspectives in combating obesity. **Clinical e Biomedical Research**, [S.l.], v. 35, n. 4, december. 2015.

PETERSON, C. T. et al. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 179, n. 3, p. 363, 2015.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Antibiotic administration and the development of obesity in children. **International journal of antimicrobial agents**, v. 47, n. 3, p. 171-177, 2016.

ROBERFROID, M. B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods?. **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 6, p. 1682s-1687s, 2000.

SALMINEN, S. et al. Probiotics: how should they be defined?. **Trends in food science & technology**, v. 10, n. 3, p. 107-110, 1999.

SANDE-LEE, S. V.; VELLOSO, L. A.. Disfunção hipotalâmica na obesidade. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 341-350, Aug. 2012.

SANZ, Y.; SANTACRUZ, A.; PALMA, G. Insights into the roles of gut microbes in obesity. **Interdisciplinary perspectives on infectious diseases**. 2008.

SLAVIN, J. L. Dietary fiber and body weight. **Nutrition**, v. 21, n. 3, p. 411-418, 2005.

SHEN, J.; OBIN, M. S.; ZHAO, L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. **Molecular aspects of medicine**, [S.l.], v. 34, n. 1, p. 39-58, 2013.

SILVA, I. R. M. et al. Microbiota intestinal na obesidade e homeostase energética. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**. v.1, n.2, p. 28-50. 2016.

SWINBURN, B. A., et al. Estimating the changes in energy flux that characterize the rise in obesity prevalence. **The American Journal of Clinical Nutrition**, United States of America. v.89, n. 6 p. 1723-1728. June. 2009.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027-1131, 2006.

TSUKUMO, Daniela M. et al. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 57, n. 9, p. 753, Dec. 2013.

UNDERHIL, D. M.; ILIEV I. D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. **Journal Nature Reviews Immunology**, v. 14 p. 405–416. Jun. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Obesity and overweight**. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Acesso em: 13 novembro 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Report of the Commission on Ending Childhood Obesity**. Implementation plan: executive summary. Geneva, 2017b.

WORD OBESITY FEDERATION. How is obesity measured?. **Word obesity**, England and Wales. 2015. Disponível em: <https://www.worldobesity.org/data/cut-points-used/>. Acesso em: 15 novembro 2017.

YU, L. C. H. et al. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. **World journal of gastrointestinal pathophysiology**. v. 3, n. 1, p. 27, 2012.