

Microbiota intestinal na obesidade e homeostase energética

Isis R Martins-Silva¹
Danielle Rodrigues Andrade²
Maísa Oliveira Santos³
Ivana Bogado Martinez Silva⁴
Talitha Bigli S da Silva⁵
Carina Maciel Silva-Boghossian⁶
Cristiane da Cruz Lamas⁷

Resumo

A microbiota intestinal desempenha no organismo humano importantes funções, sendo responsável por controlar a digestão e absorção de nutrientes e a secreção de substâncias, que transmitem informações aos sistemas imunológico, vascular e nervoso da mucosa. Esta é uma revisão narrativa de artigos científicos que versam sobre a microbiota intestinal e seu possível papel sobre as variações de peso em indivíduos animais e humanos. Estudos mostram a importante participação da microbiota intestinal no metabolismo energético, em que a extração de energia a partir da dieta pode contribuir para alteração de peso e adiposidade no hospedeiro. Têm sido encontradas diferenças na microbiota intestinal entre indivíduos eutróficos, com sobrepeso e obesos. A obesidade tem sido considerada um grave problema de saúde pública, por ocasionar perda da qualidade de vida a alto índice de mortalidade, em decorrência das comorbidades associadas. Dessa forma, estratégias voltadas para a seleção de uma microbiota benéfica são atraentes, tais como a utilização de prebióticos e probióticos.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Obesidade; Prebióticos; Probióticos.

Abstract

Gut microbiota has an important role in human individuals. It is responsible for the digestion and absorption of food nutrients, and for secreting substances that modulate the mucosal immunological, vascular and neurological systems. This is a narrative review of scientific studies reporting on intestinal microbiota and its possible influences on weight variation in animals and man. Studies have shown that the gut microbiota has a key role in energy harvesting and that it may contribute to weight changes and host adiposity. Differences in the gut microbiota

¹ Aluna do mestrado da Pós-Graduação em Biomedicina Translacional – Universidade Unigranrio

² Aluna do mestrado da Pós-Graduação em Biomedicina Translacional – Universidade Unigranrio

³ Aluna do mestrado da Pós-Graduação em Biomedicina Translacional – Universidade Unigranrio

⁴ Aluna do mestrado da Pós-Graduação em Biomedicina Translacional – Universidade Unigranrio

⁵ Aluna do mestrado da Pós-Graduação em Biomedicina Translacional – Universidade Unigranrio

⁶ Docente do programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional – Universidade Unigranrio

⁷ Docente do programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional – Universidade Unigranrio. E-mail: cristianelamas@gmail.com

of normal- weight and overweight and obese patients have been found. Obesity is considered a severe public health problem, as it reduces quality of life and leads to high mortality, due to the many comorbidities it is associated with. In this respect, strategies aimed at the gut microbiota, resulting in the selection of a healthy microbiota, are attractive, such as the use of probiotics and prebiotics.

Keywords: Gut microbiota; Obesity; Prebiotics; Probiotics.

Introdução

A microbiota humana, micróbios de várias espécies pertencentes a vários reinos, que interagem entre si, e que habitam um determinado ecossistema, é constituída por aproximadamente 100 trilhões de microrganismos que estabelecem uma relação simbiótica com o hospedeiro humano (LYNCH & PEDERSEN 2016, SAVAGE, 1977; ROSEMBAUM *et al.*, 2015). A maior parte reside no intestino grosso, com 10^{11} a 10^{12} células/mL, sendo a maior parte bactérias. Os dois filos mais abundantes em indivíduos humanos e em camundongos são os Firmicutes (60 a 80%), ex *Lactobacillus* sp, e os Bacteroidetes (20 a 40%), ex *Bacteroides* sp (MILLION *et al.*, 2013b).

Alterações na colonização bacteriana intestinal podem ocorrer por fatores diversos, internos ou externos ao hospedeiro, incluindo o tipo de parto, a alimentação, o uso de antibióticos, de prebióticos e de probióticos, fatores genéticos, idade, estresse, entre outros (PENDERS *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2015). O desequilíbrio ocasionado por esses fatores se reflete na modificação desta microbiota, ocorrendo diminuição de bactérias benéficas e aumento de patógenos, caracterizando um quadro de disbiose (ZHANG *et al.*, 2015).

Há uma grande variabilidade da microbiota intestinal entre indivíduos, incluindo diferenças nas proporções relativas de filos dominantes e variação de gêneros e espécies. Diferenças na microbiota intestinal também têm sido encontradas entre indivíduos de peso normal e obesos (MILLION *et al.* 2013a; MILLION *et al.* 2013b; STENMAN *et al.*, 2015).

A obesidade é uma doença complexa, decorrente de diversas alterações metabólicas do organismo e que, paralelamente ao sobrepeso, representam riscos elevados para doenças crônicas graves (WHO, 2003). Atualmente, a obesidade representa um grave problema de saúde pública, em decorrência de

comorbidades a ela associadas (como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemias) que acarretam perda da qualidade de vida e resultam em alto índice de mortalidade no Brasil (IBGE, 2014) e no mundo (WHO 2000, 2003). Devido à dificuldade de controle e a sua elevada prevalência, a obesidade tem sido classificada como a epidemia do século XXI (CARMO, 2008).

Dessa forma, essa revisão tem como objetivo abordar a correlação da microbiota intestinal e o seu papel na homeostase energética, por meio de evidências científicas que demonstram a associação entre a microbiota intestinal e a obesidade.

Microbiota no intestino humano

A colonização intestinal por microrganismos se inicia no momento do nascimento e tem continuidade nas primeiras fases da vida (SALMINEN S. & ISOLAURI E., 2006). Dentre os fatores mais importantes para a colonização intestinal em crianças, destacam-se o tipo de parto (cesariana ou normal) (TANNOCK *et al.*, 1990; GRÖLUND *et al.*, 1999; FANARO *et al.*, 2003), a idade gestacional, a hospitalização e o uso de antibióticos (PENDERS *et al.*, 2006), a alimentação (leite materno *versus* outros alimentos) (BENNO *et al.*, 1984; HOPKINS *et al.*, 2005), assim como diferenças regionais geográficas e culturais (ADLERBERTH & WOLD, 2009). Dessa forma, há uma grande variabilidade da microbiota intestinal entre indivíduos, incluindo diferenças nas proporções relativas de filos dominantes e variação de gêneros e espécies (NICHOLSON *et al.*, 2012; DE MORAES *et al.*, 2014).

Na primeira infância, o tipo de parto (normal ou cesariana) exerce uma importante influência na colonização inicial de recém-nascidos. A passagem pelo canal vaginal confere maior proporção de bactérias benéficas, como bifidobactérias e bacteroidetes (HÄLLSTRÖM *et al.*, 2004, PENDERS *et al.*, 2006). Por outro lado, o parto cesariano frequentemente está relacionado com a colonização por *Clostridium difficile* e *Escherichia coli* (PENDERS *et al.*, 2006), bactérias potencialmente associadas a doenças infecciosas. A alimentação por leite materno também favorece a colonização por bactérias benéficas, e maior

variabilidade de micro-organismos, quando comparadas a amamentação por fórmula (BENNO *et al.*, 1984; HOPKINS *et al.*, 2005).

Quando a criança tem aproximadamente 2 anos de idade, a microbiota torna-se relativamente estável, e semelhante à de um indivíduo adulto, compreendendo principalmente bactérias anaeróbias, adquiridas durante o nascimento e na primeira infância. Após o estabelecimento da colonização, a quantidade e tipo de nutrientes ingeridos na dieta são fatores importantes que interferem na composição da comunidade bacteriana intestinal, e possuem relevância na modulação metabólica e balanço energético (LEY *et al.*, 2005; DE MORAES *et al.*, 2014).

O epitélio intestinal é responsável por diversas funções no organismo humano. Desde a colonização inicial, a microbiota intestinal desempenha importantes funções imunológicas, antibacterianas e metabólicas/nutricionais (DE MORAES *et al.*, 2014). Dentre estas, destacam-se a proteção do hospedeiro contra a colonização por bactérias patogênicas, função denominada resistência à colonização; modulação da resposta imunológica, produção de vitaminas do complexo B e K e extração de energia de polissacarídeos provenientes da dieta (TANNOCK, 2001; PENNA E NICOLI, 2001; LEY *et al.*, 2005; HOOPER, 2009; TADDEI *et al.*, 2011; ROSENBAUM *et al.*, 2015). Neste contexto, a microbiota intestinal tem sido alvo de diversos estudos que apontam a participação de bactérias intestinais no metabolismo energético e, conseqüentemente, no desenvolvimento de obesidade e outros distúrbios metabólicos (DELZENNE *et al.*, 2011; JUMPERTZ *et al.*, 2011; ZANG *et al.*, 2015).

Quando há desequilíbrio (disbiose)?

O equilíbrio entre os fatores internos e externos ao hospedeiro, capazes de modificar a composição da microbiota, é atribuído a um estado de saúde adequado. Por outro lado, desequilíbrios provocam modificação na colonização intestinal com diminuição de bactérias protetoras ou benéficas e aumento de microrganismos patogênicos, estabelecendo um quadro de disbiose e doença (Figura 1) (PENDERS *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2015).

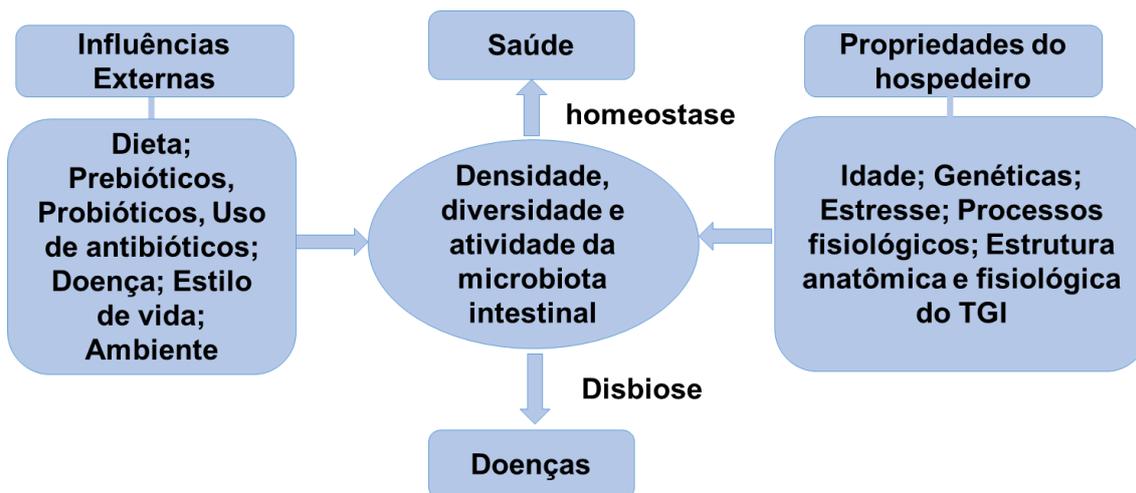


Figura 1. Fatores que influenciam a densidade, diversidade e atividade das bactérias do intestino. Adaptado de ZHANG *et al.*, 2015.

Avanços significativos sobre a participação da microbiota no desenvolvimento de doenças foram obtidos a partir de estudos realizados em modelos animais (LEY *et al.*, 2005; HILDEBRANDT *et al.*, 2009; TURNBAUGH *et al.*, 2009b), que possibilitaram a identificação de desequilíbrios da comunidade microbiana intestinal em doenças inflamatórias, infecciosas e crônicas.

Uma revisão elaborada por Zhang e colaboradores (ZHANG *et al.*, 2015) demonstrou que quadros de disbiose foram observados em humanos e camundongos com diversas doenças. Dentre estas, estão a colite ulcerativa (KAMADA *et al.*, 2005; MACHIELS *et al.*, 2014), a doença de Crohn (SEKSIK *et al.*, 2003), o câncer colorretal (WEIR *et al.*, 2013), o diabetes mellitus tipo I (MURRI *et al.*, 2013), o diabetes mellitus tipo II (LARSEN *et al.*, 2010) e a obesidade (THUNY *et al.*, 2010; MILLION *et al.*, 2013b). No entanto, embora esteja bem estabelecido que ocorram variações na microbiota intestinal de indivíduos acometidos por diversas doenças, ainda permanecem desconhecidas se tais alterações seriam a origem ou consequências das mesmas (ZHANG *et al.*, 2015).

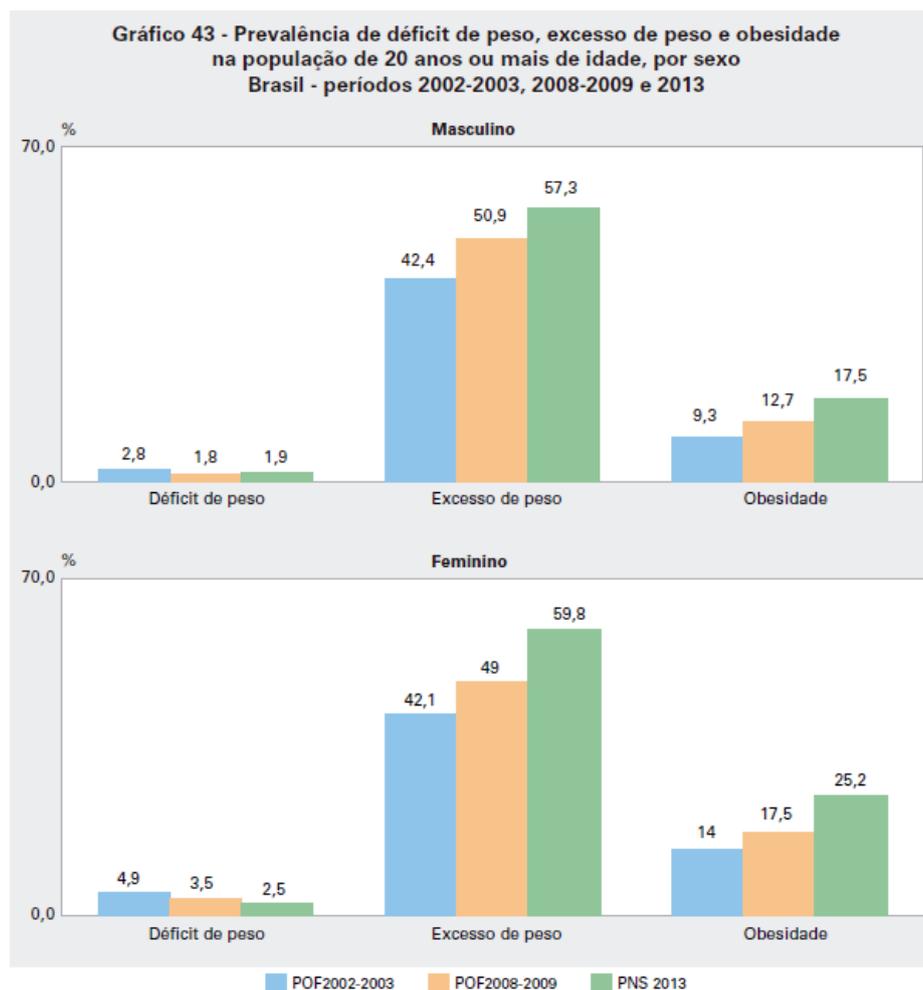
Obesidade

A obesidade é uma doença complexa, decorrente de diversas alterações metabólicas do organismo e que, paralelamente ao sobrepeso, representam riscos elevados para doenças crônicas graves (WHO, 2000; WHO, 2003; IBGE, 2014).

Em 2014, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 1,9 bilhão da população mundial de adultos, com idade a partir de 18 anos, apresentavam sobrepeso. Dentre estes indivíduos, mais de 600 milhões estavam obesos. Estes dados apontam que, naquele ano, aproximadamente 13% da população mundial adulta (11% dos homens e 15% das mulheres) estava obesa, e 39% estava com sobrepeso. Isto é uma evidência de que a prevalência mundial da obesidade duplicou entre os anos de 1980 e 2014 (WHO, 2015).

No Brasil, segundo avaliação de dados antropométricos realizados pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), no ano de 2013, 24,4% das mulheres brasileiras, com idade igual ou superior a 18 anos, encontravam-se obesas. Este dado supera o índice da população masculina de mesma faixa etária, que apresentou percentual de 16,8%. A prevalência de sobrepeso também é bastante elevada e abrange mais da metade da população brasileira (56,9%), não havendo diferença significativa entre homens (55,6%) e mulheres (58,2%), quando todas as faixas etárias foram avaliadas (PNS/IBGE, 2013).

Em comparação ao ano de 2003, dados do PNS evidenciam um aumento de 11,2 % na prevalência de obesidade entre mulheres com idade a partir de 20 anos e 8,2% entre homens da mesma faixa etária. O percentual de sobrepeso também apresentou aumento significativo de 14,9 % e 17,7 %, entre homens e mulheres, respectivamente (Figura 2).



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003/2008-2009 e Pesquisa Nacional de Saúde 2013

Figura 2. Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população de 20 anos ou mais de idade, por sexo no Brasil nos períodos de 2002-2003, 2008-2009 e 2013. Fonte: PNS/IBGE, 2013.

Devido à problemática da doença, novas investigações sobre a fisiopatologia e estratégias de controle da obesidade têm surgido. Considerando a influência de padrões alimentares no desenvolvimento desta doença, tem sido mostrado que a quantidade e tipo de nutrientes da dieta são fatores que influenciam na rápida alteração da comunidade bacteriana intestinal (KOLOTKIN *et al.*, 2001; JUMPERTZ *et al.*, 2011).

Backhed e colaboradores (2004) foram pioneiros na investigação da participação da microbiota intestinal no armazenamento de gordura, devido ao seu papel essencial no processamento de polissacarídeos alimentares (BACKHED *et al.*, 2004). Desde então, investigações que apontam a modulação

da microbiota em resposta a fatores dietéticos e distúrbios metabólicos têm sido alvo de diversos estudos, incluindo os que avaliam a correlação entre microbiota intestinal e obesidade (TURNBAUGH *et al.*, 2009b; DE FELIPPO *et al.*, 2010).

Microbiota e obesidade

Evidências apontam para a existência de diferenças na microbiota intestinal entre indivíduos eutróficos e obesos. Dentre as diferenças encontradas, pode-se destacar a alteração na proporção dos filos mais abundantes na microbiota intestinal, com diminuição significativa de Bacteroidetes e uma maior proporção de Firmicutes em ratos obesos (LEY *et al.*, 2005). Outras alterações na microbiota intestinal de indivíduos obesos incluem uma diminuição significativa na concentração de *Rhuminococcus flavefaciens*, de *Bifidobacterium* e do gênero *Methanobrevibacter* (SCHWIERTZ *et al.*, 2010); uma menor proporção do filo Verrucomicrobia (CLARKE *et al.*, 2012), assim como a diminuição significativa da diversidade microbiológica (TURNBAUGH *et al.*, 2009a).

Quadro 1. Principais diferenças entre a microbiota intestinal entre indivíduos eutróficos e obesos.

Microbiota intestinal em condições normais	Microbiota intestinal em obesos
Filo Firmucutes	Aumento do filo Firmucutes
Filo Bacterioidetes	Redução da abundância do filo Bacterioidetes
Filo Actinobateria	Alto nível do filo Actinobateria
Filo Verrucomicrobia	Baixa proporção do Filo Verrucomicrobia

Fonte: Adaptado de CHAKRABORTI, 2015.

De Felippo e colaboradores demonstraram que uma dieta rica em carboidratos e lipídeos, descrita como uma dieta “tipicamente ocidental”, pode favorecer a colonização intestinal por bactérias do filo Firmicutes (DE FELIPPO *et al.*, 2010). Interessantemente, estas bactérias são encontradas em maior proporção em indivíduos obesos (LEY *et al.*, 2005; HILDEBRANDT *et al.*, 2009).

Corroborando esses dados, Turnbaugh e colaboradores submeteram camundongos *germ free* a transplante de microbiota intestinal humana, alimentados com dieta de alto teor lipídico e de carboidratos. Foi observada rápida modificação da microbiota intestinal em resposta a dieta, com significativo aumento de adiposidade nos camundongos (TURNBAUGH *et al.*, 2009b). Contudo, embora o gênero *Lactobacillus*, predominante no filo Firmicutes, seja mais abundante em indivíduos obesos, diferentes espécies do gênero podem estar associadas à obesidade (ex *L. reuteri*) ou à magreza (*L. gasseri*). Adicionalmente, alguns estudos em humanos mostram também aumento da proporção de *Actinobacteria* e *Prevotella* em indivíduos obesos; outros estudos mostram que também pode haver diferença entre filos e espécies em indivíduos anoréxicos, havendo, nestes indivíduos, maior proporção de *Methanobacterium smithii*, do filo Archaea (KRAJMALNIK-BROWN *et al.*, 2012, ROSENBAUM *et al.*, 2015, ARMOUGON, 2009).

Outras evidências demonstram que dietas hipercalóricas estão também associadas com o aumento de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) circulante (CANI *et al.*, 2007; DE MORAES *et al.*, 2014). Essas endotoxinas são importantes ativadores da resposta imunológica e são apontadas como um dos fatores responsáveis pelo desencadeamento de inflamação sistêmica (RIETSCHHEL *et al.*, 1994). Considerando a inflamação subclínica observada em quadros de obesidade, tem sido sugerido que o aumento de LPS circulante pode ser um dos fatores indutores deste quadro (DE MORAES *et al.*, 2014). Dessa forma, a redução dos níveis de LPS circulantes parece ser uma estratégia promissora para o controle de doenças metabólicas (CANI *et al.*, 2007).

Outras vertentes sugerem que a associação entre a microbiota intestinal e a obesidade deve-se à utilização dos diferentes produtos que são fermentados pelas espécies bacterianas, que são encontradas em diferentes concentrações nos indivíduos eutróficos e obesos. Esses produtos são destinados a diferentes vias metabólicas, podendo resultar no aumento da síntese de triglicerídeos e, por conseguinte, contribuir para o aumento da adiposidade (LEY *et al.*, 2005; NICHOLSON *et al.*, 2012). Neste contexto, outros pesquisadores destacaram que a diferença na produção dos ácidos graxos de cadeia curta pelas espécies

que colonizam o trato gastrointestinal pode interferir no ganho ou na perda de peso (DUNCAN *et al.*, 2008; SCHWIETZ *et al.*, 2010).

O papel dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são produtos da fermentação de carboidratos e proteínas pelos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Estes produtos são importantes para a saúde intestinal e inibição de bactérias patogênicas. Os principais AGCC são butirato, propionato e acetato, que atuam modulando a síntese lipídica, que pode ser estimulada pelo acetato ou inibida pelo propionato (HAAS *et al.*, 2006; SCHWIERTZ *et al.*, 2010).

Quadro 2. Funções dos principais ácidos graxos de cadeias curtas em indivíduos humanos.

FUNÇÕES DOS SUBSTRATOS		
BUTIRATO	PROPIONATO	ACETATO
Melhora a sensibilidade à insulina e aumenta o gasto de energia, melhorando a função mitocondrial, resultando em redução da obesidade.	Aumenta a expressão do gene que codifica para a síntese de leptina.	Atua como um substrato para lipogênese no fígado e em outros tecidos.
Aumenta a função da barreira intestinal - um potencial anti-inflamatório.	Protege contra a obesidade induzida por dieta sem causar hipofagia.	Proteção contra a obesidade induzida.
Protege contra a obesidade induzida por dieta sem causar hipofagia.	Diminui a síntese do colesterol através da inibição da actividade da sintetase da enzima de acetil-CoA.	
Aumenta a expressão do gene que codifica para a síntese de leptina.	Atua como um precursor para a gluconeogênese hepática diminuindo assim a síntese hepática de colesterol.	
	Inibe a expressão de resistina em tecido adiposo humano.	

Adaptado de CHAKRABORTI CK, 2015.

Dietas pobres em fibras, ricas em carboidratos simples e gorduras saturadas são as principais causas de problemas como constipação ou outras doenças intestinais e obesidade (HAAS *et al* 2006). A baixa ingestão de fibras na dieta resulta em menores níveis de AGCC, fator que pode estar associado a menor inibição do processo inflamatório. Esta inibição é resultante da ligação

dos AGCC ao receptor GPR43, em células imunes, que diminui o processo inflamatório (MASLOWSKI *et al.*, 2009).

O receptor GPR43, acoplado à proteína G, também é expresso em vários tecidos, incluindo células do sistema imunológico, adipócitos e células endócrinas. Ao ligarem-se ao receptor GPR43 em colonócitos AGCC, estimulam a secreção de GLP-1 (glucagon-like peptide 1), uma incretina secretada pelo intestino, que estimula a secreção de insulina e aumenta a sensibilidade à mesma, promovendo a saciedade e inibindo a secreção de glucagon. Camundongos que super-expressam GPR43 em tecido adiposo, permanecem magros, mesmo quando alimentados com dieta hiperlipídica, apresentando menos tecido adiposo branco e menor tamanho dos adipócitos. Paralelamente, há evidências de melhor tolerância à glicose e de metabolismo lipídico adequado nestes animais (LAMBERT *et al.*, 2014; ROSENBAUM *et al.*, 2015).

Os AGCC atuam sobre vários peptídeos intestinais. A administração oral de butirato e, em menor grau, de propionato, aumentam de modo significativo os níveis plasmáticos de peptídeo inibitório gástrico, de GLP-1, de PYY (peptídeo pancreático YY, secretado no intestino delgado e grosso em resposta a alimentação, que resulta em inibição do apetite), de insulina e amilina, cujo efeito geral é tornar mais lenta a digestão e o trânsito intestinal, promovendo saciedade e aumentando os níveis de insulina plasmática. O acetato aumenta a liberação de leptina pelos adipócitos e as taxas de lipólise e lipogênese nos mesmos, além de aumentar a secreção de PYY e GLP-1 provocada pelo propionato e butirato (ROSENBAUM *et al.*, 2015).

Efeito de antibióticos na obesidade

O uso indiscriminado de antibióticos promoveu a resistência dos microorganismos em nível mundial, e multirresistência bacteriana é uma das preocupações vigentes da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2014).

A utilização de antibióticos promove o aumento de peso, sendo utilizados na prática agropecuária, em aves, bovinos e suínos. O uso de promotores de crescimento foi iniciado a partir de 1940, quando se constatou que frangos tratados com tetraciclina cresciam mais rápido que os não tratados (PHILLIPS *et*

al., 2006). Os antimicrobianos mais utilizados como promotores de crescimento incluem macrolídeos, polipeptídeos (bacitracina), glicopeptídeos (bambermicina), estreptograminas (virginiamicina), glicopeptídeos (avoparcina), quinoxalinas (carbadox e olaquinox), entre outros (BRUMANO & GATTÁS, 2009; GUARDABASSI *et al.*, 2010).

Em seres humanos, um dos impactos importantes da utilização dos antibióticos é sobre a microbiota intestinal, na qual o tratamento à base de antibióticos contribui para a morte, não só de bactérias patogênicas, como também de comensais. Isto leva ao desequilíbrio da microbiota, o qual tem se mostrado um dos fatores responsáveis para a ocorrência de obesidade (MILLION *et al.*, 2013b).

Estudos com administração de antibióticos pelas vias oral e intravenosa demonstraram a diminuição da carga bacteriana no trato digestivo e outros estudos demonstraram alteração na composição da microbiota. Os antibióticos metronidazol, cefoperazona e vancomicina, em comparação à amoxicilina, levaram à alteração significativa e ao decréscimo na biomassa bacteriana geral (MILLION *et al.*, 2013b).

Segundo Trasande e colaboradores, a exposição a antibióticos nos primeiros 6 meses de vida está associada ao aumento da massa corporal, o que não foi demonstrado para a utilização de antibióticos em crianças entre 15 e 23 meses (TRASANDE *et al.*, 2013). Contudo, estudo recente, com base em grande banco de dados populacional americano, em crianças de 3 a 18 anos de idade, correlacionou o uso de antimicrobianos a ganho ponderal ao longo dos anos, sendo o maior efeito encontrado para o uso anterior de macrolídeos em crianças de 15 anos (SCHWARTZ *et al.*, 2015).

Pacientes tratados por 4 a 6 semanas com vancomicina mostraram sobrepeso e obesidade 1 ano após (ANGELAKIS *et al.*, 2010). Os autores especularam que o motivo de tal ganho ponderal seria a seleção de *Lactobacillus* sp, bactérias intrinsicamente resistentes à vancomicina e que são utilizadas como promotoras de crescimento em animais. Após alguns anos, os mesmos autores publicaram um estudo em que demonstraram a predominância de *Lactobacillus reuteri* na microbiota intestinal de pacientes com ganho de 18% do

índice de massa corpórea, e que a ausência de *Escherichia coli* foi um preditor independente de ganho ponderal (ANGELAKIS *et al.*, 2013).

Em virtude dos inúmeros fatores que contribuem para a modulação da microbiota intestinal e as doenças relacionadas com os quadros de disbiose, como a obesidade (THUNY *et al.*, 2010; MILLION *et al.*, 2013b; ZHANG *et al.*, 2015), novas estratégias têm surgido com o objetivo de identificar, diagnosticar e tratar essas doenças. Neste contexto, prebióticos, probióticos e simbióticos têm se mostrado ferramentas promissoras (CUUMMINGS, J.H. & MACFARLANE, G.T.G., 2002).

Papel de prebióticos e probióticos

É crescente a busca por uma alimentação equilibrada, baseada em componentes naturais biologicamente ativos, capazes de promover qualidade de vida em seres humanos (THAMER; PENNA, 2006). A preocupação dos consumidores com a incidência de doenças do século XXI, como obesidade e diabetes, aumentou a sua conscientização e a busca por alimentos com propriedades funcionais que, além de oferecerem o benefício da nutrição básica, promovem a saúde humana, prevenindo o desenvolvimento de doenças. Os probióticos e prebióticos são reconhecidos como alimentos funcionais, capazes de promover benefícios de uma microbiota intestinal (MADIGAN *et al.*, 2010).

Probióticos são micro-organismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2006). Diferentes micro-organismos são utilizados como probióticos, sendo os mais frequentes representados por *Lactobacillus sp.* e *Bifidobacterium sp.* Os prebióticos, por outro lado, referem-se a alimentos não-digeríveis por humanos ou animais, que estimulam o crescimento de um número limitado de espécies e gêneros bacterianos na microbiota intestinal, conferindo benefícios ao hospedeiro (SAAD, 2006). Probióticos e prebióticos atuam preferencialmente no cólon, mas podem ter efeito sobre micro-organismos do intestino delgado (GIBSON & ROBERFROID, 1995; ROBERFROID, 2001; GILLILAND, 2001; MATTILA-SANDHOLM *et al.*, 2002 ; KELLOW *et al.*, 2014).

Simbióticos são os alimentos capazes de combinar prebióticos e probióticos, oferecendo os benefícios associados destas duas categorias de alimentos (ZIEMER & GIBSON, 1998). Usados em conjunto, apresentam maiores benefícios, pois os substratos fornecidos na forma de prebióticos selecionam e favorecem o desenvolvimento dos micro-organismos disponíveis, permitindo seu desenvolvimento, aumentando sua capacidade de sobrevivência e implantação no trato gastrointestinal (TGI) (SAAD, 2006). Isso ocorre devido à capacidade que estes alimentos têm em fornecer compostos adequados para uma população específica de micro-organismos, ativando sua metabolização por fermentação e, conseqüentemente, estimulando seu crescimento (ZIEMER, C.J. & GIBSON, G.R., 1998; SAAD, S.M.I. 2006).

Prebióticos

Os carboidratos mais estudados por suas propriedades prebióticas são os fruto-oligosacarídeos (FOS) e os galacto-oligosacarídeos (PUUPPONEN-PIMIA *et al.*, 2002). Os frutanos semelhantes à inulina de cadeia longa e curta, respectivamente, têm sido amplamente utilizados em lactentes, com segurança e bom efeito bifidogênico (LOPÉZ-VELASQUEZ, G. *et al.*, 2015). A L-glutamina também foi apontada como suplemento oral, associada a alterações na microbiota intestinal em pacientes obesos e com sobrepeso (SOUZA *et al.*, 2015). Além destes, os galactanos e lactulose também atuam como prebióticos (CUUMMINGS & MACFARLANE, 2002).

Prebióticos há muitos anos vêm sendo disponibilizados comercialmente. É o caso dos prebióticos Metlin® e Metlos®, derivados da planta mexicana *Agave tequilana* (LOPÉZ-VELASQUEZ *et al.*, 2015). Uma vez ingeridos, os prebióticos disponibilizam substratos fermentáveis para a microbiota e seguem intactos para o intestino grosso, onde são fermentados por bactérias anaeróbias do cólon (CARABIN, I.G. & FLAMM, W.G., 1999).

Na microbiota, prebióticos aumentam seletivamente a presença de bactérias benéficas, como bifidobactérias e lactobacilos, inibindo a colonização e a invasão de patógenos (CUUMMINGS, J.H. & MACFARLANE, G.T.G., 2002).

Uma revisão elaborada por Kellow e colaboradores, em 2014, demonstra uma série de efeitos benéficos decorrentes da suplementação da dieta por prebióticos, em indivíduos com alterações metabólicas. Neste estudo, foram utilizados oito bancos de dados computacionais, e demonstrou-se efeitos diversos dos prebióticos, como aumento da sensação de saciedade, redução dos níveis de glicose pós-prandial e das concentrações de insulina. Entretanto, resultados contraditórios relacionados ao aporte de energia, peso corporal, às concentrações dos peptídeos YY (PYY) e do glucagon do tipo 1, esvaziamento gástrico, sensibilidade à insulina, lipídeos, marcadores inflamatórios e ao sistema imunológico também foram destacados. Com isso, há necessidade de mais evidências em indivíduos portadores de alterações metabólicas, bem como de novos estudos de longa duração (KELLOW *et al.*, 2014).

Alterações dos moduladores neuronais (neuropeptídeos) e de sinais periféricos associados à obesidade também podem ser observados. Um estudo demonstrou aumento dos níveis plasmáticos do PYY após a refeição, acompanhado de uma queda nos níveis de grelina, mantida por mais de 6h (PARNELL, J.A. & REIMER, R.A., 2009). Uso de frutanos em doses de 16g/d, por 2 semanas, também apresentou impacto sobre o GLP-1, o PYY e sobre o *gastric inhibitory polipeptide* (GIP), relacionados com a redução da glicemia e da produção de energia em indivíduos saudáveis suplementados com inulina (CANI *et al.*, 2009).

Probióticos

Os probióticos vêm provocando um impacto nas indústrias alimentícias, pois podem ser comercializados como leite fermentado, suplementos dietéticos em pó, pílulas, ou na forma de alimentos tradicionais, contendo componentes microbianos, como kombucha e kefir. Até o final de 2015, estimava-se que o mercado global de probióticos era avaliado em 33,19 bilhões de dólares (MARKETSAN MARKETS, 2015).

O primeiro alimento ingerido contendo probióticos é o leite materno. Acredita-se que ocorra transferência de bactérias presentes no leite para a

criança, pois são observadas semelhanças nos perfis de DNA recuperados do leite materno e das fezes de neonatos (MARTIN *et al.*, 2003; SOLIS *et al.*, 2010).

Modelos experimentais animais com quadros de obesidade sugerem a ocorrência de redução na adiposidade com a administração oral de probióticos. Cepas de *L. plantarum* ou de *L. paracasei* spp. *paracasei* foram descritas como promotoras da redução do tamanho de adipócitos e do percentual de gordura (TAKEMURA *et al.*, 2010; ARONSSON *et al.*, 2010), além de ganho de peso reduzido e menores quantidades de tecido adiposo retroperitoneal (KARLSSON *et al.*, 2011). Em humanos, demonstrou-se haver alteração pelo uso de probióticos do tipo *B. lactis* Bb12 e *L. rhamnosus* GG, associadas à redução no índice de massa corporal nos primeiros anos de vida (LUOTO *et al.*, 2010).

Estudos de meta-análise sobre os efeitos dos probióticos no peso de humanos e animais (MILLION *et al.*, 2012) revelam que as bactérias mais comumente encontradas pertencem aos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* e *Streptococcus*. Algumas espécies são associadas a ganho de peso em indivíduos magros, como *L. ingluviei*, *L. fermentum* e *L. acidophilus*; outros, como *L. plantarum* e *L. gasseri*, possuem um efeito anti-obesidade em pacientes com sobrepeso ou obesos. Resultados contraditórios, mostrando a associação destas duas últimas espécies com ganho de peso, sugerem um efeito dependente da cepa e do fenótipo metabólico do hospedeiro (MILLION *et al.*, 2013b).

Mais estudos são necessários para esclarecer o papel de diferentes prebióticos e probióticos a curto, médio e longo prazo, em diferentes populações, dados os resultados, por vezes conflitantes, encontrados na literatura.

Conclusões

Alterações na microbiota podem resultar de fatores internos e externos ao hospedeiro e desencadear diversas doenças. A obesidade tem sido alvo de estudos que evidenciaram diferenças significativas na composição da microbiota intestinal de indivíduos eutróficos, obesos e anoréxicos. No entanto, um melhor conhecimento de gêneros e espécies envolvidas, assim como o papel do hospedeiro nesta interação, é necessário para uma intervenção mais precisa na

obesidade e outras condições. Por outro lado, o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos podem ser ferramentas promissoras nesta perspectiva.

Referências bibliográficas

ADLERBERTH I, WOLD AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatrica*. v.98 n:2: 229–238, 2009.

ANGELAKIS, Emmanouil; RAOULT, Didier. The increase of *Lactobacillus* species in the gut flora of newborn broiler chicks and ducks is associated with weight gain. *PLoS One*, v. 5, n. 5, p. e10463, 2010.

ANGELAKIS, et al. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 10, p. 889-899, 2013.

ARMOUGOM, Fabrice et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PloS one*, v. 4, n. 9, p. e7125, 2009.

ARONSSON, L. et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS One*. v.5 pii- e13087, 2010.

BÄCKHED, Fredrik et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, 2004.

BENNO Y. et al. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiology and Immunology*. v. 28, n.9: 975–986, 1984.

BRUMANO, G.; GATTÁS, G. Alternativas ao uso de antimicrobianos como promotores de crescimento em rações de aves e suínos [online]. *Revista Eletrônica Nutritime*, v. 6, n. 2, p. 856-875, 2009.

CANI, P.D. et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *The American Journal Clinical Nutrition*. v.90:1236-1243, 2009.

CANI, Patrice D. et. al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761-1772, 2007

CARABIN, I.G. & FLAMM, W.G. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. *Regulatory Toxicology Pharmacology*. New York, v.30, p.268-282, 1999.

CARMO, I. Prevalência de pré-obesidade e obesidade em idade adulta, no mundo. *Obesidade em Portugal e no Mundo*. Lisboa: Editorial do Ministério da Educação, 2008.

CHAKRABORTI, Chandra Kanti. New-found link between microbiota and obesity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, v. 6, n. 4, p. 110, 2015.

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

CUUMMINGS, J.H. & MACFARLANE, G.T. Gastrointestinal effects of prebiotics. *British Journal of Nutrition*. Wallingford, v.87, suppl.2, p. S145-S151, 2002

DE FILIPPO C, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v.107, n.33:14691-14696, 2010.

DE MORAES, A. C. F. et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2014.

DELZENNE, Nathalie M. et. al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 7, n. 11, p. 639-646, 2011.

DUNCAN, Sylvia H. et. al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*, v. 32, n. 11, p. 1720-1724, 2008.

FANARO, S. et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta paediatrica*, v. 92, n. s441, p. 48-55, 2003.

FAO/WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. *FAO Food Nutrition*. v. 85, 2006.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*. 125 (6):1401-1412, 1995.

GILLILAND, S.E. Probiotics and prebiotics. Em: MARTH, E.H., STEELE, J.L., eds. *Applied Dairy Microbiology*. New York: Marcel Dekker, p. 327-343, 2001.

GRÖLUND, Minna-Maija et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, v. 28, n. 1, p. 19-25, 1999.

GUARDABASSI, Luca; KRUSE, Hilde. Principios da Utilização Prudente e racional de antimicrobianos em animais. *Guia de antimicrobianos em Veterinária*, p. 17-30, 2010.

HAAS, P. et al. Possible mechanisms of whole grains in colorectal cancer prevention. *Estud. Biol.*, v 28 , n 65 , p.113-119, 2006.

HÄLLSTRÖM, M. et al. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. v. 23, n. 6: 463-470, 2004.

HILDEBRANDT, M. A. et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. v.137, n.5: 1716–1724, 2009.

HOOPER, Lora V. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, n. 5, p. 367-374, 2009.

HOPKINS M. J. et al. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. *FEMS Microbiology Ecology*. v. 54, n. 1: 77 – 85, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro; 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Brasil. Rio de Janeiro; 2013.

JUMPERTZ, Reiner et al. “Energy-Balance Studies Reveal Associations between Gut Microbes, Caloric Load, and Nutrient Absorption in Humans.” *The American Journal of Clinical Nutrition*. v.94, n.1: 58–65, 2011.

KAMADA, N. et al. Abnormally differentiated subsets of intestinal macrophage play a key role in Th1-dominant chronic colitis through excess production of IL-12 and IL-23 in response to bacteria. *J. Immunol*. v. 175, n.10: 6900–6908, 2005.

KARLSSON, et al. Effects on weight gain and gut microbiota in rats given bacterial supplements and a high-energy- dense diet from fetal life through to 6 months of age. *British Journal of Nutrition*. v.106 (6): 887-95, 2011.

KELLOW, N. J., et al. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. Review. *British Journal of Nutrition*. v.111, 1147–1161, 2014.

KOLOTKIN, Ronette L. et al. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obesity Research*, v. 9, n. 2, p. 102-111, 2001.

KRAJMALNIK-BROWN, Rosa et al. “Effects of Gut Microbes on Nutrient Absorption and Energy Regulation.” *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. v.27, n.2: 201–214, 2012.

LAMBERT, et al. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v. 40, n. 999, p. 1-4, 2015.

LARSEN, Nadja et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS One*, v. 5, n. 2, p. e9085, 2010.

LEY, Ruth 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: 11070–11075, 2005.

LÓPEZ-VELÁZQUEZ, G. et al. Effects of Fructans from Mexican Agave in Newborns Fed with Infant Formula: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. v.7, 8939-8951, 2015.

LUOTO, R. et al. Impact of maternal probiotic- supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. v.103: 1792-1799, 2010.

LYNCH SV, PEDERSEN O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.

MACHIELS, K. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. v. 63, n.8: 1275–1283, 2014.

MADIGAN, M. T. et al. Microbiologia De Brock. 12^a edição, editora Artmed. Porto Alegre, 2010.

MARKETSANDMARKETS. Probiotic Ingredients Market by Function (Regular, Preventative, Therapy), Application (Food & Beverage, Dietary Supplements, & Animal Feed), End Use (Human & Animal Probiotics), Ingredient (Bacteria & Yeast), and by Region - Global Trends & Forecast to 2020. Site: marketsandmarkets.com. Extraído em novembro de 2015. Publicado em Julho de 2015. Código: FB 2269. 2015.

MARTIN, R., LANGA, S., REVIRIEGO, C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *Journal of Pediatrics*. v.143: 754–758, 2003.

MASLOWSKI, K.M. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, v. 461, n. 7268, p. 1282-1286, 2009.

MATTILA-SANDHOLM, T. et al. Technological challenges for future probiotic foods. *International Dairy Journal. Technology*. Amsterdam, v.12, p.173-182, 2002.

MILLION, M. et al. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microbial Pathogenesis*. v.53 p.100–108, 2012.

MILLION, M. et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *International journal of obesity*, v. 37, n. 11, p. 1460-1466, 2013a.

MILLION, M. et al. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 19, n. 4, p. 305-313, 2013b.

MURRI, M. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Med*. v. 11, n.46, 2013.

NICHOLSON, Jeremy K. et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, v. 336, n. 6086, p. 1262-1267, 2012.

PARNEL, J.A; REIMER, R. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. v.89:1751-1759, 2009.

PENDERS, J. *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. v.118, n.2: 511–521, 2006.

PENNA, F. J; NICOLI, J. R. Influência do colostro na colonização bacteriana normal do trato digestivo do recém-nascido. *Jornal da Pediatria (Rio J)*, v. 77, n. 4, 2001.

PHILLIPS, *et al.* Viability of commercial probiotic cultures (*L. acidophilus*, *Bifidobacterium sp.*, *L. casei*, *L. paracasei* and *L. rhamnosus*) in cheddar cheese. *International journal of food microbiology*, v. 108, n. 2, p. 276-280, 2006.

PUUPPONEN-PIMIA, R. *et al.* Development of functional ingredients for gut health. *Trends in Food Science & Technology Impact*. Amsterdam, v.13, p.3-11, 2002.

RIETSCHER, *et al.* Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *The FASEB Journal*, v. 8, n. 2, p. 217-225, 1994.

ROBERFROID, M. *et al.* Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*. v.104(Suppl 2): S1-63, 2010.

ROSENBAUM, M. *et al.* The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. v.26, n.9: 493-501, 2015.

SAAD, S.M.I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*.v.42:1-16, 2006.

SALMINEN S., ISOLAURI E. Intestinal colonization, microbiota and probiotics. *The Journal of Pediatrics*. v. 149, n. 5: S115–S120, 2006.

SANKAR, S. A. *et al.* The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Systematic and applied microbiology*, v. 38, n. 4, p. 276-286, 2015.

SAVAGE D.C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Review of Microbiology*. v. 31: 107–133, 1977.

SCHWARTZ, B. S. *et al.* Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *International Journal of Obesity*, 2015.

SCHWIERTZ, Andreas *et al.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, v. 18, n. 1, p. 190-195, 2010.

SEKSIK, P. *et al.* Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. v. 52, n.2: 237–242, 2003.

SOLIS, G. et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. v.16: 307–310, 2010.

SOUZA, A. Z. Z., et al. Oral supplementation with L-glutamine alters gut microbiota of obese and overweight adults: A pilot study. *Nutrition*. v.31:884–889, 2015.

STENMAN, L. K. et al. Establishing a causal link between gut microbes, body weight gain and glucose metabolism in humans—towards treatment with probiotics. *Beneficial Microbes*, p. 1-12, 2015.

TADDEI, C. et al. MICROBIOTA FECAL HUMANA. *SBM in Foco Revista da Sociedade Brasileira de Microbiologia*. Ano 4, nº 14, pag. 18. São Paulo: SBM, 2011.

TAKEMURA, N. et al. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Experimental Biology and Medicine*. Maywood, v.235:849-856, 2010.

TANNOCK, G. W. et al. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 28, n. 6, p. 1225-1228, 1990.

TANNOCK, G. W. Molecular assessment of intestinal microflora. *The American journal of clinical nutrition*, v. 73, n. 2, p. 410s-414s, 2001.

TAVARES, Telma Braga; NUNES, Simone Machado; SANTOS, Mariana de Oliveira. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 20, n. 3, p. 359-366, 2010.

THAMER, Karime Gianetti; PENNA, Ana Lúcia Barretto. Caracterização de bebidas lácteas funcionais fermentadas por probióticos e acrescidas de prebiótico. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 26, n. 3, p. 589-595, 2006.

THUNY, N. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*. v. 5, n.2: e90852, 2010.

TRASANDE, L. et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *International journal of obesity*, v. 37, n. 1, p. 16-23, 2013.

TURNBAUGH, Peter J. et al. “The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: A Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice.” *Science translational medicine*. v.1, n.6: 6-14, 2009b.

TURNBAUGH, Peter J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, v. 457, n. 7228, p. 480-484, 2009a.

WEIR, T. L. et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS ONE* v. 8, n.8: e70803, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Joint; CONSULTATION, FAO Expert. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser, v. 916, n. i-viii, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health Topics. Obesity: World Health Organization; 2015 [cited 2015 23/11/2015]. Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 2000. (Technical Report Series, 894).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Antimicrobial resistance–global surveillance report. Virtual Press Conference. 2014.

ZHANG, Y-J et al. "Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases." *International Journal of Molecular Sciences*. v. 16, n.4: 7493–7519, 2015.

ZIEMER, C.J., GIBSON, G. R.. An overview of probiotics, prebiotics and synbiotics in the functional food concept: perspectives and future strategies. *International Dairy Journal*. v.8: 473-479. 1998.