

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Nutrição

Táisa Joana Prado Silva

**MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COMO TRATAMENTO
AUXILIAR PARA OBESIDADE**

SÃO PAULO

2022

TAÍSA JOANA PRADO SILVA

**MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COMO TRATAMENTO
AUXILIAR PARA OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Nutrição da Universidade Santo Amaro – UNISA.
Orientador: Prof. Ms. Clara Rodrigues

**SÃO PAULO
2022**

S578m Silva, Taisa Joana Prado.

Modulação da microbiota intestinal como tratamento auxiliar para obesidade / Taisa Joana Prado Silva. — São Paulo, 2022.

30 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) — Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.^a Me.^a Clara Rodrigues.

1. Microbioma gastrointestinal. 2. Obesidade. 3. Probiótico. I. Rodrigues, Clara, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Ficha elaborada por Fernando Carvalho — CRB 8/10122

TAÍSA JOANA PRADO SILVA

**MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COMO TRATAMENTO
AUXILIAR PARA OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Nutrição. Orientadora: Prof.^a Ma. Clara Rodrigues.

São Paulo, 14 de junho de 2022.

Banca Examinadora

Prof.^a Ma. Clara Rodrigues

Prof.^a Raquel Nunes Silva

Prof.^a Janiquelli Barbosa Silva

Conceito Final: _____

AGRADECIMENTOS

Nessa caminhada até aqui muitas pessoas participaram direta e indiretamente para a realização desse sonho.

Agradeço primeiramente aos meus pais pelo suporte que sempre me deram para que eu pudesse estudar e, nesse caso, agradeço especialmente à minha mãe por sonhar junto comigo. Sou a mulher que sou graças a ela.

Sou imensamente grata à coordenação e à equipe de professoras que integra o curso de nutrição, muito do que almejo e me espelho vem dessas profissionais éticas e competentes. Dentre as integrantes dessa equipe agradeço especialmente à minha orientadora Prof. Clara Rodrigues, por me acompanhar nessa jornada, por todos os ensinamentos com muito carinho e ética e, para além disso, e especialmente, pela amizade.

Agradeço também à Prof. Ana Paula Bortolotti, que me auxiliou no início dessa pesquisa, que me instigou a querer estudar mais sobre essa temática, e por ser uma profissional e ser humano incrível em quem também me inspiro.

Um agradecimento especial à Nicole Cihlar Valente, que entrou na minha vida recentemente e me ajudou a voltar no meu propósito e a ver o quanto a profissão que escolhi pode impactar positivamente na vida das pessoas.

À minha amiga Gabriela D'Angelo agradeço pelo apoio, pelas risadas e por reclamar junto comigo.

E, por fim, agradeço ao meu querido, meu companheiro, meu melhor amigo e amor Paulo Lage pela ajuda, carinho e paciência.

RESUMO

Introdução: Microbiota intestinal é a denominação dos microrganismos residentes do intestino humano que atuam na homeostasia do indivíduo através de funções metabólicas como síntese de vitaminas, fermentação de nutriente e ação no sistema imunológico. A modulação da microbiota intestinal pode ser feita pelo uso de probióticos, microrganismos vivos que podem ser administrados ao ser humano, ou através de prebióticos, que são os carboidratos não-digeríveis de carboidratos da dieta alimentar. Pesquisa recente da Vigitel aponta que no Brasil mais de 50% da população está com excesso de peso. Posto isso, pesquisas apontam relação entre a microbiota e obesidade, visto que parece haver prevalência de tipos diferentes de bactérias em indivíduos acima do peso em comparação a eutróficos. **Objetivo:** Identificar a relação entre a microbiota intestinal com o acúmulo excessivo de tecido adiposo e se sua modulação pode ser tratamento auxiliar para a obesidade. **Método:** Estudo exploratório, realizado a partir de pesquisa bibliográfica, nas bases e bancos de dados, Biblioteca Virtual em Saúde, *Scielo* e *Pubmed*. Foram selecionados 6 artigos que incluíram ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, datados do período entre 2012 e 2022. **Fundamentação teórica:** A obesidade é uma doença de caráter multifatorial e dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) apontam que houve aumento de indivíduos com sobrepeso e obesidade nos últimos anos. Excesso de gordura corporal estimula a produção de moléculas pró inflamatórias. A microbiota está envolvida em processo metabólicos, fisiológicos e imunológicos. Quando há desequilíbrio dos tipos de bactérias, ocorre um quadro chamado disbiose intestinal, que prejudica a integridade da barreira intestinal e causa inflamação de baixo grau persistente. Probióticos e prebióticos possuem ação moduladora na microbiota intestinal, que ocorre através dos substratos de fermentação das bactérias, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Os AGCC são absorvidos e são capazes de atuar nas próprias células intestinais, nos hepatócitos e no sistema nervoso. **Conclusão:** Foi perceptível que o vínculo entre microbiota intestinal e obesidade existe, contudo ainda não foi totalmente elucidado pela comunidade científica. O que se mostrou mais presente de acordo com o exposto no presente trabalho é que um quadro de disbiose intestinal está estritamente relacionado com a obesidade, especialmente quanto ao controle de apetite, visto que metabólitos secretados pelos microrganismos intestinais são capazes de estimular hormônios que participam dos mecanismos de saciedade.

Palavras-chave: microbiota intestinal, sobrepeso, obesidade, probióticos, prebióticos, disbiose intestinal.

ABSTRACT

Introduction: A recent survey by Vigitel points out that in Brazil more than 50% of the population is overweight. Intestinal microbiota is the name given to the resident microorganisms of the human intestine acting in the individual's homeostasis through metabolic functions such as vitamin synthesis, nutrient fermentation and action on the immune system. The modulation of the intestinal microbiota can be done through the use of probiotics, live microorganisms it can be administered to humans, or through prebiotics, which are the non-digestible carbohydrates of dietary carbohydrates. Studies point to a relationship between the microbiota and obesity, since there seems to be a prevalence of different types of bacteria in overweight individuals compared to eutrophic individuals. **Objective:** Identifying the relationship between the intestinal microbiota and the excessive accumulation of adipose tissue and whether its modulation can be an auxiliary treatment for obesity. **Method:** Exploratory study made from bibliographic research. The databases consulted were the Biblioteca Virtual em Saúde, *Scielo* and *Pubmed*. From the survey, 6 articles were selected including randomized clinical trials and systematic reviews, dating from the period between 2012 and 2022. **Theoretical background:** Obesity is a multifactorial disease and data from the Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) indicate an increase of overweight and obese individuals in recent years. Excess body fat stimulates the production of pro-inflammatory molecules. The microbiota is involved in metabolic, physiological and immunological processes. When there is an imbalance in the types of bacteria, a condition called intestinal dysbiosis occurs, which impairs the integrity of the intestinal barrier and causes persistent low-grade inflammation. Probiotics and prebiotics have a modulating action on the intestinal microbiota, which occurs through the fermentation substrates of bacteria, short chain fatty acids (SCFA). SCFAs are absorbed and are able to act on the intestinal cells themselves, on hepatocytes and on the nervous system. **Conclusion:** Based on the data collected, it was noticeable that the link between intestinal microbiota and obesity exists, however it has not yet been fully elucidated by the scientific community. What was more present, according to what was exposed in the present work, is that a condition of intestinal dysbiosis is strictly related to obesity, especially regarding appetite control, since metabolites secreted by intestinal microorganisms are capable of stimulating hormones that participate in the satiety mechanisms.

Keywords: gut microbiota, overweight, obesity, probiotics, prebiotics, intestinal dysbiosis.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1.INTRODUÇÃO..... | 8 |
| 2.OBJETIVO..... | 10 |
| 2.1 Objetivo Geral..... | 10 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 10 |
| 3.MÉTODO..... | 11 |
| 4.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 12 |
| 4.1 Obesidade..... | 12 |
| 4.2 Microbiota intestinal..... | 14 |
| 4.3 Prebióticos e probióticos..... | 16 |
| 4.4 Ácidos Graxos de Cadeia Curta..... | 17 |
| 5.RESULTADO E DISCUSSÃO..... | 18 |
| 6.CONCLUSÃO..... | 24 |
| REFERÊNCIAS..... | 25 |

1. INTRODUÇÃO

A última pesquisa feita pela Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), no ano de 2019, apresentou dados acerca da prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil, sendo que para excesso de peso a frequência foi de 55,4%, enquanto a de obesidade foi de 20,3%¹. A obesidade é considerada distúrbio decorrente de série de alterações metabólicas que aumentam o risco de desenvolvimento de doenças crônicas como Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemias e problemas cardiovasculares, além de problemas psicossociais. Esse distúrbio pode advir de predisposição genética, alimentação desequilibrada com alta densidade calórica e/ou sedentarismo².

O intestino grosso de seres humanos é colonizado por trilhões de micro-organismos, e essa colônia habitante é denominada microbiota intestinal, sendo atuante na homeostasia do indivíduo através de funções metabólicas como síntese de vitaminas e fermentação de nutrientes. Ela também tem função protetora, visto que está diretamente relacionada ao sistema imune³.

Há diversos tipos de filamentos na microbiota humana, porém as predominantes pertencem a dois filos: *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Uma maior proporção de *Firmicutes* em relação a *Bacteroidetes* está associada à obesidade e a perda de peso inverte a relação dessa razão. As bactérias do ramo das *Firmicute* contém muitas espécies produtoras de butirato, sendo assim, o aumento na síntese desse ácido graxo de cadeia curta (AGCC) parece contribuir na captação de energia em pessoas com obesidade⁴.

Na ocorrência de desequilíbrio na microbiota, pode-se fazer uso de probióticos para sua modulação. Eles são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, oferecem benefícios para a saúde do hospedeiro, podendo modular e reestruturar os microrganismos intestinais ao aumentar seu número e sua atividade. Cepas do gênero *Lactobacillus spp* e *Bifidobacterium spp* são as mais utilizadas como probióticos⁵. Outro meio de modulação é através do uso de prebióticos, que são componentes não-digeríveis de carboidratos da dieta alimentar que estimulam, seletivamente, a proliferação e

atividade de bactérias no cólon, além de inibir a proliferação de bactérias patogênicas. Os prebióticos devem, para assim serem considerados, possuir algumas características: serem capazes de passar pelo trato gastrointestinal (TGI) sem sofrer digestão; serem passíveis de passar pelo processo de fermentação pelas bactérias comensais e metabolizadas em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC); aumentar a quantidade de microrganismos que ofereçam benefício ao hospedeiro. Há ainda os chamados simbióticos, que são uma combinação entre probiótico e prebiótico, podendo estar presente tanto em alimento quanto na forma de suplementação ^{6,7}.

Posto isso, estudos apontam ligação entre obesidade e a composição da microbiota intestinal, visto a existência da prevalência de tipos diferentes de bactérias no indivíduo acima do peso em comparação a de um eutrófico e a utilização de probióticos pode auxiliar no tratamento dessa doença ⁸.

Considerando o fato da obesidade ser considerada problema, com números preocupantes, pode acarretar surgimento de várias doenças metabólicas, trazendo prejuízos psicossociais aos indivíduos acometidos por essa comorbidade, se faz importante estudos que se debrucem acerca desse tema.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Identificar a relação entre a microbiota intestinal com o acúmulo excessivo de tecido adiposo e se sua modulação pode ser tratamento auxiliar para a obesidade.

2.2 Objetivos específicos

- Levantar produção científica sobre microbiota intestinal e obesidade;
- Apontar os resultados da pesquisa acerca da temática;
- Debater as visões propostas nas pesquisas correlacionando obesidade e microbiota intestinal.

3. MÉTODO

Trata-se de estudo exploratório, realizado a partir de pesquisa bibliográfica.

As bases e banco de dados utilizados foram: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scielo* (Scientific Electronic Library Online) e *Pubmed*.

O critério de inclusão, foram ensaios clínicos randomizados em humanos para análise, além de revisões sistemáticas que datavam no período entre os anos de 2012 e 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os critérios de exclusão foram artigos que não se adequaram ao tema proposto.

A partir desse levantamento foram selecionados 6 artigos que relacionavam aos critérios de inclusão.

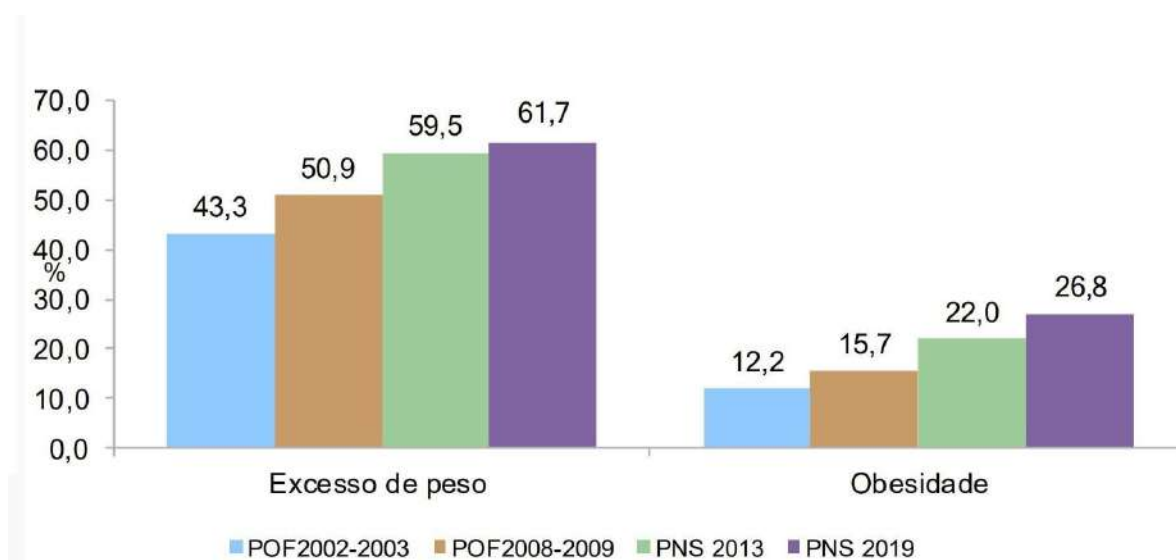
Os descritores utilizados foram “microbiota intestinal”, “microbiota e obesidade”, “probióticos e obesidade”, utilizando-se de operadores booleanos, “and”, “or” e “not”.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Obesidade

A obesidade é uma doença de caráter multifatorial, que, além do alto consumo energético através de alimentos e o sedentarismo, pode também advir de outras circunstâncias como a qualidade dos alimentos ingeridos, o meio ambiente em que o indivíduo se encontra, seu status socioeconômico e predisposição genética ⁸. A maior preocupação quanto ao excesso de peso é que essa condição predispõe o surgimento de outras doenças como hipertensão arterial, diabetes e doenças cardiovasculares ⁹. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) ¹⁰ apontam que houve aumento entre os anos de 2002 e 2019 no número de pessoas com sobrepeso ou obesidade no Brasil. Abaixo, gráfico que aponta esse aumento em indivíduos adultos:

Gráfico 1 - Prevalência de excesso de peso e de obesidade na população adulta de 20 anos ou mais de idade - Brasil - 2002-2003 a 2019



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde 2019.

Essa comorbidade se tornou problema de escala mundial, ligado a urbanização de cidades, automação da mão de obra humana e transformação na relação dos seres humanos com a comida pela possibilidade de acesso, principalmente a alimentos ultraprocessados ¹¹. Dentro deste contexto, a modernidade gerou a necessidade de rapidez, inclusive na alimentação, logo o consumidor busca, além de sabor, praticidade no consumo de alimentos. As redes de *fast foods* objetivam atender essa demanda ao oferecer alimentos hiperpalatáveis e de consumo rápido, contudo os lanches destas redes apresentam alta densidade calórica e baixo teor de nutrientes. Estudos apontam que a tendência de ingerir lanches *fast food* cresce paralelamente com o aumento de indivíduos que apresentam sobrepeso e obesidade ¹².

Basicamente, a obesidade é caracterizada como o acúmulo excessivo de tecido adiposo e, este tecido, tem como função o armazenamento de energia na forma de triacilglicerol. Contudo, a célula adiposa também tem função endócrina dentro do organismo, pois é capaz de secretar adipocinas e adipocitocinas, moléculas que podem ter ação pró ou anti-inflamatória ³. Indivíduos com obesidade apresentam desequilíbrio na secreção dessas moléculas e secretam uma concentração elevada de adipocinas pró inflamatórias como resistina, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) ¹³.

O IMC (Índice de Massa Corporal) é um cálculo que divide o peso, em quilogramas, pela altura (em metros) ao quadrado e é o parâmetro mais utilizado para estipular se um indivíduo está dentro do seu peso ideal. Seu resultado indica se o peso que o avaliado apresenta está na faixa ideal (entre 18,5 e 24,9 kg/m²), abaixo do peso (abaixo de 18,5 kg/m²), com sobrepeso (entre 25 e 29,9 kg/m²) ou com obesidade (igual ou acima de 30 kg/m²). Apesar de ser o marcador mais utilizado, o IMC isoladamente não é capaz de estimar com precisão a massa gorda de um indivíduo, pois essa métrica não considera tudo o que compõe o peso, ou seja, a quantidade de massa muscular em relação a gordura ^{14, 15}.

A distribuição de gordura no corpo humano pode variar e se acumular em dois tipos de locais: a subcutânea, que é aquela localizada na região dos quadris e coxas, mais comum em mulheres e caracterizado também como obesidade ginóide

(corpo formato “pêra”); e a visceral, em que o acúmulo de gordura se localiza na região abdominal, mais comum em homens e chamado também de obesidade androide (corpo formato tipo “maçã”). O excesso de gordura acumulada na região abdominal é associada a maior risco cardiometabólico e de surgimento de resistência à insulina ^{8, 15}.

4.2 Microbiota intestinal

Microbiota intestinal trata-se de uma colônia de bactérias que atuam em simbiose, ou seja, em harmonia, com seu hospedeiro, o ser humano no caso. Há milhares de espécies de microrganismos no TGI de seres humanos que estão sendo foco de estudos quanto sua associação a diversas doenças ¹⁶.

Os estudos sobre esta temática se iniciaram no início do século XX a partir da teoria de *Elie Metchnikoff* ao observar que bactérias encontradas no iogurte favorecem a saúde humana. Contudo, somente no final do século, na década de 90, que o tema recebeu atenção e destaque na comunidade científica ¹⁷.

O TGI é constituído por esôfago, estômago, intestino delgado e grosso, além de vesícula biliar, fígado e pâncreas, que se tratam de órgãos acessórios. Esse sistema tem como função a absorção de nutrientes, através da digestão de alimentos e eliminação de resíduos pelas fezes. A mucosa intestinal possui diversos tipos de células: os enterócitos, as células de Paneth, células caliciformes e células endócrinas. O local mais localizado por bactérias no TGI é o intestino grosso, tendo cerca de 10x a concentração de bactérias do que no estômago e duodeno. Devido ao baixo pH, o estômago é um local de difícil colonização. No intestino delgado os gêneros mais prevalentes são *Bacillus* e *Streptococcus*, enquanto no cólon os mais comuns são *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Com a presença destas bactérias, em conjunto com as células do TGI e de células do sistema imune, os microrganismos intestinais fornecem linha de defesa contra agentes agressores ³.

A colonização do intestino humano ocorre no momento do nascimento, pois o TGI do feto é estéril, e sofre mudanças entre os 2 e 3 anos de idade, onde se estabelece e a criança passa a possuir uma microbiota semelhante à do adulto.

Acredita-se que o tipo de parto tem forte influência na composição da microbiota. No momento que recém-nascido (RN) passa pelo canal vaginal durante o parto normal, seu intestino é colonizado por microrganismos da mãe e essa colônia tem influência na microbiota do mesmo durante 1 mês. Entretanto, quanto ao parto cesárea, o RN terá sua colonização advinda do ambiente, dos médicos e da equipe de saúde envolvida no nascimento e de outras crianças ¹⁷.

É importante que haja uma colonização de bactérias benéficas nos primeiros anos de vida, pois a microbiota intestinal está envolvido em processos metabólicos, fisiológicos e imunológicos, como a síntese de vitaminas e agentes neuroquímicos, proteção contra microrganismos potencialmente patogênicos, controle da proliferação e diferenciação celular no intestino grosso, o que regula processos inflamatórios e tem ação protetora contra o desenvolvimento de câncer ^{18, 19, 20}. Os micróbios intestinais também atuam nos mecanismos de saciedade do organismo, pois alguns AGCC estão associados ao aumento de peptídeo YY, grelina, insulina e peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP -1) ⁴.

Quando há desequilíbrio dos tipos de bactérias, há um quadro de disbiose intestinal. A disbiose prejudica a integridade da barreira intestinal e causa inflamação de baixo grau persistente no sistema. A membrana externa de bactérias gram negativas, que são aquelas que mais comumente causam doenças em humanos, possuem lipopolissacarídeo (LPS) e esse composto lipídico é capaz de atravessar a mucosa intestinal. Ao acessar a circulação, o LPS é capaz de se ligar a receptores de alguns tecidos, como o hepático e o adiposo, e causar uma resposta imune inata. Além desta ligação ativar o sistema imunológica, também ativa genes que codificam proteínas pró-inflamatórias, como o fator nuclear kappa B (NF-kB) e a proteína ativadora 1 (AP-1), o que configura em um quadro de endotoxemia metabólica. Essa endotoxemia está relacionada à resistência à insulina e, em indivíduos obesos, as concentrações de LPS costumam se encontrar aumentadas ⁴.

Um fator que leva a modificação lesiva da microbiota intestinal é a popularização do consumo de alimentos “*fast food*”. Juntamente com o alto consumo deste tipo de alimento, uma grande quantidade de consumo de gordura,

além da baixa ingestão de frutas, legumes e verduras também são fatores que propiciam a proliferação de bactérias patogênicas no intestino humano ¹⁹.

4.3 Prebióticos e probióticos

Probiótico é uma palavra proveniente do grego que significa “para a vida”. A definição mais aceita e difundida acerca de probióticos é aquela atribuída pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e a *Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)*, que diz que se trata de microrganismo vivos capazes de trazer benefícios ao hospedeiro, caso sejam administrados em quantidades adequadas ^{20, 21}.

A forma mais popular de obtenção de probióticos é através de leites fermentados. Muitos desses produtos são elaborados com bactérias comumente encontradas no TGI humano, que são conhecidas como bactérias ácido lácticas (BAL), como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* ²². Vários órgãos internacionais, como OMS, FAO e *EFSA (European Food Safety Authority)*, definem os critérios de seleção para que determinadas espécies de cepas probióticas possam ser consideradas seguras e funcionais para serem utilizadas em alimentos ou suplementos: resistência a antibióticos, não serem patogênicas, capacidade de sobrevivência pelo TGI, ação imunomoduladora, manterem suas funcionalidades durante o processo de armazenamento e distribuição, possuir evidências científicas quanto ao sua ação benéfica à saúde humana ¹⁹.

O consumo de probióticos pode trazer benefícios aos indivíduos, tais como inibição na proliferação de bactérias patogênicas, melhora na integridade da barreira intestinal, reconstituição da microbiota após utilização de antibióticos e imunomodulação ^{23, 24}. Por esses efeitos benéficos que os probióticos são capazes de trazer à saúde humana, ele é caracterizado como alimento funcional que, de acordo com a Anvisa, para ser assim considerado, deve ter ação no metabolismo, impactando assim na manutenção da saúde ²⁵.

Enquanto prebióticos tratam-se de componentes de fibra alimentar que propiciam a proliferação bacteriana do cólon. As fibras são divididas em duas

principais categorias: solúveis e insolúveis, sendo aquelas capazes de serem fermentadas pelos microrganismos intestinais ^{26,27}. Alguns exemplos e prebióticos são a inulina, o betaglicano, o galacto-oligossacarídeo e as pectinas ³.

Há fatores endógenos, como a produção e secreção de mucina, capazes de afetar o equilíbrio da microbiota, porém as fibras, ou carboidratos não digeríveis, são a principal fonte que os microrganismos comensais tem de substrato energético, pois estes são capazes de fermentar e degradar as ligações não digeríveis de fibras ²³. Os prebióticos podem ser obtidos pela dieta, a partir do consumo de cereais, frutas, legumes, verduras e leguminosas, ou produzidos artificialmente, como lactulose, galactooligossacarídeos, frutooligossacarídeos, maltooligossacarídeos, ciclodextrinas e lactossacarose ²⁸.

Assim como os probióticos, os prebióticos possuem ações moduladoras da microbiota intestinal, e, conseqüentemente, do estado de saúde do hospedeiro. Isso se dá pelos produtos de degradação de fibras alimentares pelos microrganismos, sendo esses substratos de fermentação determinados a partir do tipo de prebiótico e da composição bacteriana do intestino ²⁶. Apesar das fibras serem a principal fonte de produto de fermentação das bactérias intestinais, outros nutrientes que cheguem ao intestino podem ser fermentados também. A depender do perfil dietético de um indivíduo, algumas cepas terão vantagem de proliferar em relação a outras, como os *Bacteroidetes* tem preferência por substratos de certas gorduras, outras bactérias são especializadas em degradar mucina e carboidratos secretados pelas células do hospedeiro ²⁹.

4.4 Ácidos Graxos de Cadeia Curta

Os Ácidos Graxo de Cadeia Curta (AGCC) são compostos obtidos a partir da fermentação de prebióticos pela microbiota intestinal, sendo os principais o ácido láctico, ácido butírico e ácido propiônico. Esses subprodutos de fermentação têm diversas ações no corpo, visto que são capazes de acessar a circulação sanguínea através dos enterócitos, possuem receptores em diferentes tecidos do corpo, estabelecendo assim um *crosstalk* entre o intestino e os tecidos periféricos, e sua

absorção no cólon é muito eficiente, pois a taxa de excreção de AGCC é de cerca de 15% nas fezes. Eles atuam na diminuição do pH do cólon; o propionato ativa células T helper de vias aéreas, macrófagos e células dendríticas da medula óssea; o butirato tem influência na renovação celular dos colonócitos, pois há grande produção de energia desse epitélio utilizando-se o butirato ^{28, 29, 30}.

A biotransformação das estruturas dos carboidratos não digeríveis através da mediação de diversas enzimas bacterianas e os AGCC são moléculas compostas de 2 a 4 carbonos em sua estrutura. A absorção de AGCC pode ocorrer por transporte passivo, porém a maioria é realizada através de transporte ativo feito pelos transportadores monocarboxilato 1 (MCT1) e monocarboxilato acoplado à sódio 1 (SMCT1). Os AGCC acessam capilares sanguíneos, exceto grande parte do butirato que é utilizado como substrato energético do cólon, e se dirigem ao fígado para serem metabolizados. O propionato é utilizado pelos próprios hepatócitos para síntese de gliconeogênese, logo se encontram em baixas quantidade na circulação. Já o acetato é um AGCC que pode ser encontrado em maior quantidade na corrente e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e interferir nos mecanismos de controle de apetite no sistema nervoso central. Apesar de se encontrarem em baixas concentrações nos tecidos periféricos, butirato e propionato também são capazes de afetar órgãos, de modo indireto, através de sinalização no sistema nervoso e hormonal ^{31, 32, 33}.

Além dos carboidratos não digeríveis, proteínas ou peptídeos que não foram completamente quebrados no processo de digestão podem ser fermentados pela população microbiana do intestino. Contudo, há diversos subprodutos que podem advir dessa fermentação, como ácidos graxos de cadeia ramificada, aminas, compostos fenóis, indóis e tióis e, muitos destes metabólitos, podem trazer prejuízos para a saúde das células intestinais ³⁰.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

Foram analisados 6 artigos científicos, sendo 4 de ensaios clínicos randomizados e 2 de revisão sistemática.

Quanto aos ensaios clínicos, foram priorizadas pesquisas que tivessem um grupo controle, a fim de que minimizasse possíveis variáveis dos resultados, enquanto nas revisões sistemáticas foram preteridas aquelas que tivessem seu levantamento baseado em ensaios clínicos com humanos. As pesquisas de intervenção analisada tiveram, em sua maioria, participantes adultos com sobrepeso ou obesidade, com exceção de um que foi feito com crianças de 7 a 12 anos também com problemas de excesso de peso. Dentre os trabalhos, um analisou a relação da perda de peso com suplementação de simbiótico, enquanto os outros analisaram o efeito suplementação de prebióticos, sendo 2 destes observaram o efeito na composição corporal dos participantes e um outro explorou o efeito de probióticos na composição corporal de crianças.

Segue abaixo, na Tabela 1, os estudos selecionados acerca do tema.

Tabela 1 - Caracterização dos estudos selecionados sobre microbiota intestinal e obesidade

| Título | Autor(es) | Objetivos | Método | Conclusão |
|--|---------------------------------------|--|---|---|
| Insight sobre o conceito prebiótico: lições de um estudo de intervenção exploratório, duplo cego com frutanos do tipo inulina em mulheres obesas | Dewulf <i>et al.</i> ³⁴ | Avaliar o efeito da suplementação de prebiótico na composição da microbiota intestinal de mulheres obesas. | Estudo feito com 30 mulheres, divididas em grupo placebo (15) e grupo com suplementação de prebiótico(15). Além disso receberam orientação dietética para perda de peso. Houve análise fecal. | Não houveram diferenças significativas na perda de gordura e nos marcadores de exames laboratoriais entre o grupo placebo e o grupo prebiótico. |
| Prebióticos reduzem a gordura corporal e alteram a microbiota intestinal em crianças com sobrepeso ou obesidade | Nicolucci <i>et al.</i> ³⁵ | Avaliar os efeitos dos probióticos na composição corporal, nos marcadores inflamatórios e na composição | Estudo feito com 30 crianças, divididas entre grupo controle (18) e grupo prebiótico (20) sem intervenção dietética durante 16 semanas. | A suplementação com prebiótico melhorou os resultados de obesidade em crianças com sobrepeso / obesidade, pois |

| | | | | |
|--|-------------------------------------|--|---|--|
| | | da microbiota. | | induziu alterações microbianas. |
| Frutanos do tipo inulina e proteína de soro de leite modulam o apetite, mas apenas os frutanos alteram a microbiota intestinal em adultos com sobrepeso/obesidade : um estudo controlado randomizado | Reimer <i>et al.</i> ³⁶ | Examinar os efeitos de frutanos do tipo inulina (ITF) e do whey protein isolado no apetite, na composição corporal e microbiota intestinal em adultos com sobrepeso e obesidade. | Estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas, feito com 125 adultos com sobrepeso/obesidade que foram aleatoriamente designados para receber barras isocalóricas de: (1) Controle; (2) frutanos do tipo inulina; (3) proteína de soro de leite; (4) frutano do tipo inulina + proteína de soro de leite. Apetite, composição corporal e composição da microbiota intestinal/potencial genético foram avaliados. | A adição de inulina, proteína de soro de leite ou ambos aos lanches dos participantes melhoraram vários aspectos do controle do apetite. Alterações na microbiota intestinal podem explicar em parte os efeitos da insulina. |
| A microbiota intestinal: metabolismo e perspectiva na obesidade | Gomes; Hoffman; Mota ⁴ | Apresentar revisão da fisiologia e composição da microbiota intestinal com foco em indivíduos obesos | Pesquisa bibliográfica sistematizada que inclui estudos observacionais (transversais, coorte ou controle). | Dados foram heterogêneos, mas há alguns dados já solidificados: na obesidade há presença de disbiose intestinal, o que afeta a permeabilidade intestinal, altera a produção de compostos relacionados à saciedade pelo intestino e pode alterar o metabolismo lipídico, estimulando adipogênese. |
| Efeitos do suplemento simbiótico na microbiota intestinal humana, composição corporal e perda de peso na obesidade | Sergeev <i>et al.</i> ³⁷ | Avaliar o uso de suplemento simbiótico na modulação da microbiota em associação com composição corporal e biomarcadores | 20 participantes de programa de perda de peso divididos em grupo placebo e grupo controle suplementados com simbiótico. | Não houve impacto quanto à perda de peso, mas houve modulação da microbiota para um perfil com mais bactérias benéficas. |

| | | | | |
|---|------------------------------------|--|---|--|
| | | de obesidade. | | |
| Perfil da microbiota intestinal de adultos com obesidade: uma revisão sistemática | Crovesy <i>et al</i> ³⁸ | Avaliar as diferenças entre o perfil da microbiota intestinal de indivíduos com obesidade e indivíduos magros. | Foi utilizado a escala PICOS (população, intervenção, comparação, resultado, desenho do estudo) para seleção dos estudos e foram utilizados estudos observacionais em humanos e ensaios clínicos que avaliaram a composição da microbiota intestinal em adultos obesos e com peso normal. | Parece haver um possível envolvimento de bactérias no desenvolvimento da obesidade, orientando a escolha de probióticos de cepas para modulação da microbiota intestinal no tratamento da obesidade. No entanto, o estudo da microbiota é complexo, sendo difícil definir um padrão para a composição da microbiota. |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Apesar de os estudos intervencionais acima destacados serem heterogêneos em suas conclusões quanto à modulação da microbiota intestinal e impactos na composição corporal, foi perceptível que esta está associada a parâmetros de manutenção de saúde e regulação metabólica ao auxiliar no controle de saciedade, do metabolismo lipídico e de resistência à insulina.

Quanto à perda de peso, para o estudo de Dewulf *et al.*³⁴ (Tabela 1) o tratamento com prebiótico não teve impacto significativo na diminuição de gordura corporal, bem como os resultados de Reimir *et al*³⁶ (Tabela 1) e Sergeev *et al*³⁷ (Tabela 1) não mostraram correlação forte entre os usos dessas suplementações (prebiótica e simbiótica, respectivamente) e repercussão na gordura corporal. Reimir ainda obteve resultados em comparação ao grupo que recebeu proteína do soro do leite (“*Whey protein*”) e o prebiótico (frutano do tipo inulina), sendo que apenas o grupo com suplemento proteico teve impacto na composição corporal.

Somente Nicolucci *et al*³⁵ (Tabela 1), que aplicou seu estudo em um público diferente dos outros, apontou que houve mudanças significativas no controle de peso nos seus achados e isto pode ser indicativo de que a modulação intestinal em um público mais jovem traga benefícios quanto a perda de gordura corporal.

Em todos estes estudos houve mudança na microbiota intestinal com aumento de bactérias do filo *Firmicutes* e, a presença desse filo em maior abundância em relação a outro filo predominante no intestino humano, a *Bacteroidetes*, parece estar associada a indivíduos que apresentam peso adequado. Todavia, apesar de muitos estudos apontarem que uma quantidade maior do filo *Firmicutes* em relação ao filo *Bacteroidetes* estar associado com obesidade, há outros que não encontram essa relação em seus levantamentos ou mesmo encontram um quadro oposto entre esses tipos de microrganismos. Logo essa razão entre os filis citados não pode ser utilizada como biomarcador de obesidade. O que se percebe nos dados que a ciência levanta é que a obesidade está mais relacionada à disbiose ³⁹.

Até os 3 anos de idade, a microbiota intestinal humana é transitória e sofre diversas mudanças dos tipos de filo, contudo, após esse período, ela se estabelece tal qual a de um adulto. Um uso massivo de antibióticos nos primeiros anos de vida muda a composição da microbiota e diminui sua diversidade. Estudos observacionais em humanos relatam maior risco de desenvolvimento de obesidade em crianças expostas a antibióticos no primeiro ano de vida e estudos em animais já demonstraram que essa exposição precoce aumenta o ganho de peso ^{39, 40, 41}.

Já as duas revisões sistemáticas estudadas neste trabalho (^{4, 38}) também encontram resultados diversos em suas observações, contudo pontuam que parece haver relação entre a microbiota intestinal e obesidade. Estes estudos indicam que essa associação é caracterizada pela disbiose intestinal, que se trata do desequilíbrio entre bactérias comensais e patogênicas. Um quadro de disbiose causa aumento da permeabilidade intestinal, o que permite a passagem de endotoxinas bacterianas (LPS) para a corrente sanguínea e o contato com essa toxina causa um cenário de inflamação de baixo grau e de desequilíbrio metabólico no organismo humano.

Além da disbiose, outro problema da microbiota humana para o controle de peso seria a questão da diversidade bacteriana e seus efeitos neuropsicológicos nos mecanismos de saciedade do hospedeiro. A hipótese levantada por Alcock *et al* ³⁰ é a de que microrganismos intestinais podem interferir no comportamento alimentar de um indivíduo através da comunicação com o nervo vago (principal eixo

neural entre intestino e cérebro), visto que há micróbios com preferências por determinados tipos de nutrientes. Deste modo, quando há predomínio de uma população microbiana, esta seria capaz de induzir o indivíduo a consumir certos alimentos, o que ocorreria de modo facilitado, pois, com poucas diversidade de cepas, a população predominante não necessitaria gastar energia e recursos para isso. Segundo também esses autores, há menor diversidade de microrganismos em pessoas com obesidade, algo que reforça essa hipótese. O estudo de Alcock *et al* se baseia em pesquisas com camundongos, contudo, apesar de serem dados que ainda não podem ser extrapolados para humanos, trazem a possibilidade de uma nova perspectiva aos estudos de comportamento humano.

Na questão acima levantada, os resultados de Reimir *et al* ³⁶ (Tabela 1) dialogam com a teoria acerca do controle de apetite, visto que em seu estudo, tanto os grupos que receberam suplementação prebiótica, como proteica e aqueles que receberam essas duas suplementações associadas, relataram menor fome e tiveram uma ingestão energética ligeiramente menor em comparação ao grupo controle. Os autores pontuaram que essa alteração no apetite se dá pois tanto a proteína quanto à fibra são capazes de alterar a secreção de hormônios relacionados à saciedade. Apesar de em seus levantamentos a diferença da ingestão calórica no almoço ter sido pequena em comparação ao do grupo controle, são dados interessantes reforçados pelo menor apetite auto relatado pelos participantes.

Há outros achados quanto ao impacto das bactérias comensais do intestino humano e a saciedade através da produção de certo AGCC. Estes são capazes de sinalizar células enteroendócrinas e aumentar a produção de hormônios que regulam a saciedade como a grelina, o peptídeo YY e o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1). Além disso, metabólitos microbianos são capazes de induzir gliconeogênese e a atividade simpática no intestino e, ao atingir a circulação sanguínea, atinge tecidos periféricos como o hepático e o muscular, o que pode impactar positivamente na homeostase da glicose. Os AGCC também participam do aporte energético do indivíduo, em quantidades que não parecem ser relevantes, porém isto ainda não está bem estabelecido pela literatura. Logo, há envolvimento da microbiota intestinal com o desenvolvimento da obesidade ³¹.

6. CONCLUSÃO

Com base nos dados levantados, foi perceptível que o vínculo entre microbiota intestinal e obesidade existe, não totalmente elucidado pela comunidade científica, mas sua modulação não parece impactar diretamente na perda de gordura corporal. O que se mostrou mais presente, de acordo com o exposto no presente trabalho, é que um quadro de disbiose intestinal está estritamente relacionado com a obesidade, especialmente quanto ao controle de apetite, visto que metabólitos secretados pelos microrganismos intestinais são capazes de estimular hormônios que participam dos mecanismos de saciedade.

Considerando os achados da presente pesquisa, sugere-se estudos com variadas faixas etárias para elucidar se a resposta da modulação da microbiota intestinal na perda de peso ocorre de modo distinto em diferentes fases da vida humana.

Espera-se que a compreensão acerca da relação entre microbiota intestinal e obesidade auxilie o profissional da saúde a ter uma conduta mais assertiva no tratamento desta complexa comorbidade.

REFERÊNCIAS

1. Vigitel Brasil 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.[acesso em 14 ago 2021] Disponível em:
https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/07/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco-1-2.pdf
2. Andrade VLA, Regazzoni LAA, Moura MTRM, Anjos EMS, Oliveira KA, *et al.* Obesidade e microbiota intestinal. *Rev Med Minas Gerais*; v. 25, n.4, p. 583-589, 2015. [acesso em 25 ago 2021] Disponível em:
<http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1875>
3. Cominetti C, Cozzolino SMF. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição. 2ª ed rev e atual, Barueri, SP: Manole, 2020.
4. Gomes AC, Hoffmann C, Mota, JF .The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, v. 9, 2018 [acesso 2 de março 2022] Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2018.1465157>
5. Santos R; Varavalho M. A importância de probiótico para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Revista Científica do ITPAC*, São Paulo, v.4,n. 1, p. 40-49, 2011. [acesso em 25 ago 2021]. Disponível em:
<https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/41/5.pdf>
6. Mahan L K, Raymond JL. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
7. Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 58, n.4, 2014. [acesso em 27 ago 2021] Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abem/a/SGBSN5QjMxhM68xg6sbgcfJ/?lang=pt>
8. González-Muniesa, P., Martínez-González, MA., Hu, F. et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17034, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>
9. Alvarenga M, Figueiredo M, Timerman F, Antonaccio C, organizadoras. *Nutrição Comportamental*. 2 ed. Barueri: Manole, 2019.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde - PNS 2019. Pesquisa sobre Saúde - IBGE - Suplemento da PNDA 1998, 2003 e 2008 - Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. [slide em power point] 2020. [acesso 29 mai 2022] [25 slides] Disponível

em:https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_media/ibge/arquivos/5811926443ab4e7d2005212af8a918e9.pdf

11. Justo, AM. Corpo e representações sociais: sobrepeso, obesidade e práticas de controle de peso. [Tese], Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2016. [acesso 20 jan 2022] Disponível em:<https://1library.org/document/ye81md7y-corpo-representacoes-sociais-sob-repeso-obesidade-praticas-controle-peso.html>
12. Souza,NPP; Oliveira MRM.O ambiente como elemento determinante da obesidade. Rev Simbio-logia, v1, n1, 2008. [acesso 29 mai 2022] Disponível em:
https://www.ibb.unesp.br/Home/ensino/departamentos/educacao/revistasimbio-logias/v1-nr1-2008/o_ambiente_como_elemento_determinante_da_ob.pdf
13. Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, Frühbeck G, Montecucco F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. Eur J Intern Med. 2018 Feb;48:6-17. doi: 10.1016/j.ejim.2017.10.020. PMID: 29100895.
14. Biblioteca Virtual em Saúde [internet]. São Paulo; 2017. [acesso em 2022 mai 26]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/215_obesidade.html
15. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. Obes Facts. 2017;10(3):207-215. doi: 10.1159/000471488. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28564650; PMCID: PMC5644968.
16. Soares DKNS. Modulação da microbiota intestinal com probióticos e sua relação com a obesidade. REVISA. 2019; 8(3): 356-66. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v8.n3.p356a366>
17. Machowiak, PA. Recycling Metchnikoff probiotics: the intestinal microbiome and the quest for long life. Frontiers in public health, v.1, n. 52, 2013. [acesso em 13 out 2021] Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2013.00052/full>
18. Silva-Junior VL, et al. Obesity and gut microbiota - what we know so far? MedicalExpress, 4(4), M170401, 2016. [acesso 4 fev 2022] Disponível em: <https://www.scielo.br/j/medical/a/bNRQTdQ4LP5BqwTZGmF6RdJ/?format=pdf>
19. Markowiak, P; Slizweska, K. Effects of probiotics, prebiotics and synbiotics on human health. Nutrients, 9, 1021, 2017. [acesso 19 jan 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/1021/htm>
20. Sturmer ES, Casasola, S; Gall, MC; Gall, MC. A importância dos probióticos na microbiota intestinal. Rev Bras Nutr Clin, 27 (4), 264-72, 2012. [acesso 27 jan 2022] Disponível em:

<http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/12/artigo-8-4-2014.pdf>

21. Nascimento, WM. Análise da estrutura e funcionalidade metabólica da microbiota intestinal de indivíduos HIV positivos controladores de elite. [Tese], Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2021. [acesso 27 jan 2022] Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/229921/PBTC0330-T.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>

22. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba: World Health Organization;2001. 34p. [acesso 27 jan 2022] Disponível em: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf

23. Brunari NC; Salotti-Souza BM. Bactérias probióticas e suas aplicações em leites fermentados. Rev Científica de Med Vet- UNORP, v1, n 1, 2017. [acesso 15 jan 2022] Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/431208438/Bacterias-Probioticas-e-Sua-Aplicacao-Em-Leites-Fermentados>

24. Costa MP, *et al* LEITE FERMENTADO: POTENCIAL ALIMENTO FUNCIONAL. Enciclopédia Biosfera - Centro Científico Conhecer, Goiânia, v 9, n 16, p 1387, 2013. [acesso 15 jan 2022] Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2013a/agrarias/LEITE%20FERMENTADO.pdf>

25. Wendling LK; Weschenfelder S. PROBIÓTICOS E ALIMENTOS LÁCTEOS FERMENTADOS - UMA REVISÃO. Rev. Inst. Laticínios Cândido Tostes, Juiz de Fora, v. 68, nº. 395, p. 49-57, 2013. [acesso 15 jan 2022] Disponível em: <https://www.revistadoilct.com.br/riict/article/viewFile/50/56#:~:text=O%20consumo%20de%20alimentos%20como,promovendo%20a%20sa%C3%BAde%20da%20popula%C3%A7%C3%A3o.>

26. Brasil. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Resolução nº 19 de 30 de abril de 1999. [acesso 15 jan 2022] Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-no-19-de-30-de-abril-de-1999.pdf/view>

27. Davani-Davari, D.; Negahdaripour, M.; Karimzadeh, I.; Seifan, M.; Mohkam, M.; Masoumi, SJ; Berenjjan, A.; Ghasemi, Y. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. Foods, 2019 , 8 , 92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>.

28. Horvath JDC; Castro MLD; Kops; Friedman R. Consumo de mix de fibras (solúvel e insolúvel) e avaliação da saciedade pós-prandial: ensaio clínico randomizado controlado. Rev Bras Nutr Clin, v. 2, n. 30, p. 131-5, 2015. [acesso 31 jan 2022] Disponível em:

<https://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/11/08-Consumo-de-mix-de-fibras.pdf>

29. Leonel, AJ, Alvarez-Leite, JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 5, n. 15, p 474–479, 2012. [acesso 19 jan 2022] Disponível em: https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2012/09000/Butyrate__implications_for_intestinal_function.13.aspx
30. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays* . 2014;36(10):940-949. doi:10.1002/bies.201400071
31. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015. doi:10.1038/nrendo.2015.128
32. Koh A; Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites, *Cell*, v 165, n6, 2016, p 1332-1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
33. Behrens, LMP. Ácidos Graxos de Cadeia Curta e seu papel na patofisiologia do hospedeiro.[Trabalho de Conclusão de Curso], Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2021. [acesso 25 mai 2022] Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/232269>
34. Dewulf EM; Cani PD; Claus SP; Fuentes, S; Puylaert, PG; Neyrinck, AM; Bindels, LB; de Vos, W. M.; Gibson, GR; Thissen, J-P.; Delzenne, NM. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*, 62(8), 1112–1121, 2013. doi:10.1136/gutjnl-2012-3033
35. Nicolucci, AC, Hume, MP, Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J., & Reimer, RA. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*, 153(3), 711-722, 2017. [acesso 14 jan 2022] doi:10.1053/j.gastro.2017.05.055
36. Reimer, RA, Willis, HJ, Tunnicliffe, JM, Park, H., Madsen, KL, & Soto-Vaca, A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: a randomized controlled trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(11), 1700484, 2017. [acesso 15 jan 2022] doi:10.1002/mnfr.201700484
37. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*. 2020 Jan 15;12(1):222. doi: 10.3390/nu12010222. PMID: 31952249; PMCID: PMC7019807.

38. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Sep;74(9):1251-1262. doi: 10.1038/s41430-020-0607-6. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32231226.
39. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Jan;73(1):147-62. doi: 10.1007/s00018-015-2061-5. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459447.
40. Masaru Tanaka, Jiro Nakayama, Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life, *Allergology International*, Volume 66, Issue 4, 2017, 515-522 <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>.
41. Teja Klancic, Raylene A. Reimer. Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. *Journal of Sport and Health Science*, 9, 2, 2020, 110-118. doi: 10.1016/j.jshs.2019.04.004.