


ruep

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 16, n. 45, out./dez. 2019
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

SOFIA HIOKI SANTOS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

CELINE DE CARVALHO FURTADO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

ANDRÉ LUIS NAVARRO PERES

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em dezembro de 2019.
Aprovado em agosto de 2020.*

PRE E PROBIÓTICOS NO PROCESSO DE EMAGRECIMENTO - REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A obesidade é uma epidemia mundial. Assim, o objetivo do trabalho foi demonstrar a importância dos pré e probióticos no processo de emagrecimento. Trata-se de uma revisão da literatura. Os artigos incluídos foram buscados na base de dados PubMed usando os descritores: "gut microbiota AND obesity" e "gut microbiota AND body fat". Os critérios de inclusão foram: publicação em inglês, dos últimos 5 anos, ensaios clínicos em humanos obesos. A partir da avaliação das fezes dessa população (após intervenção com pré e probióticos) destacou-se as cepas dos Firmicutes associada ao desenvolvimento da obesidade e dos Bacteroidetes associada à diminuição da obesidade. Conclui-se que o emagrecimento após cada intervenção variou dependendo de como essas agiram sobre a microbiota mas em grande parte delas foram obtidos resultados favoráveis à perda de peso.

Palavras-Chave: microbioma gastrointestinal; obesidade; perda de peso; probióticos; prebióticos.

PRE AND PROBIOTICS IN THE PROCESS OF LOSING WEIGHT- SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Obesity is a worldwide epidemic. Thus, the objective was demonstrate the importance of pre and probiotics in weight loss process. This is a literature review. The articles included were searched in the PubMed database using descriptors: "gut microbiota AND obesity" and "gut microbiota AND body fat". The inclusion criteria were publication in English of the last 5 years, clinical trials in obese humans. From the evaluation of the feces of this population (after the intervention with pre and probiotics) the Firmicutes strains associated with the development of obesity and Bacteroidetes associated with the reduction of obesity were highlighted. It was concluded that weight loss after each intervention varied depending on how pre or probiotics acted on the microbiota, but in most of them favorable results were obtained for weight loss.

Keywords: gastrointestinal microbiome; obesity; weight loss; probiotics; prebiotics.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150
Boqueirão - Santos - São Paulo
11050-071
<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>
revista.unilus@lusiada.br
Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal humano, em geral, e o intestino, em particular, são os sítios orgânicos mais densamente povoados por micro-organismos comensais e simbióticos, na maioria bactérias (Arumugam M., et al, 2011). Posto que o microbioma intestinal desempenha função metabólica importante de regulação da expressão gênica do hospedeiro, tais características contribuem para melhorar sua habilidade de extrair energia da dieta, fato que favorece o ganho de peso corpóreo (Qin J., et al, 2010).

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, podendo acarretar várias implicações à saúde a médio ou longo prazo, sendo considerada, atualmente, a maior desordem nutricional dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estima-se que no mundo 1,7 bilhões de pessoas sofram com essa doença, principalmente nos países desenvolvidos. (Kobyliak N., Virchenko O., Falalyeyeva T., 2016).

Entre as implicações na saúde de pessoas obesas encontram-se a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) que assumem importância progressiva na saúde pública mundial em decorrência de sua morbidade e mortalidade precoce. (Spezia G., et al, 2009)

Estudos recentes afirmam que existem diferenças na composição microbiana intestinal de obesos e não obesos, sendo que a expressão gênica do hospedeiro pode ser regulada de acordo com cepas específicas. Por isso, desequilíbrios na microbiota intestinal tornam o organismo de algumas pessoas sujeito a aumentar a inflamação, a adiposidade e a resistência à insulina. (Sanz Y., Santacruz A., Gauffin P., 2009).

Determinadas cepas bacterianas, entretanto, podem ser selecionadas por meio da dieta do hospedeiro. Tal dieta impõe à flora intestinal uma pressão seletiva que privilegia algumas bactérias em detrimento de outras. Isso modifica a composição da microbiota simbiote alterando o metabolismo do hospedeiro (Murtaza N., Cuív P. Ó., Morrison M., 2017).

No presente estudo foram utilizadas intervenções prebióticos/probióticos com o intuito de melhorar os parâmetros antropomórficos de obesos. Segundo as Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia sobre os probióticos e prebióticos de outubro de 2011 os probióticos foram definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro. Por sua vez, os prebióticos seriam substâncias (frutooligosacarídeos (FOS), pectina, ligninas e inulina, por exemplo) que são seletivamente fermentadas e permitem modificações específicas na composição e/ou atividade da flora intestinal, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro.

Portanto, pretende-se indicar ferramentas que poderão ser usadas pelos clínicos no sentido de remodelar a microbiota. Além disso, pretende-se desenvolver e progredir com os estudos sobre a microbiota e sua importância aos seres humanos, a fim de tratar e prevenir a obesidade e suas complicações. Com isso, espera-se melhorar a qualidade de vida dos que sofrem dessa doença de grande relevância.

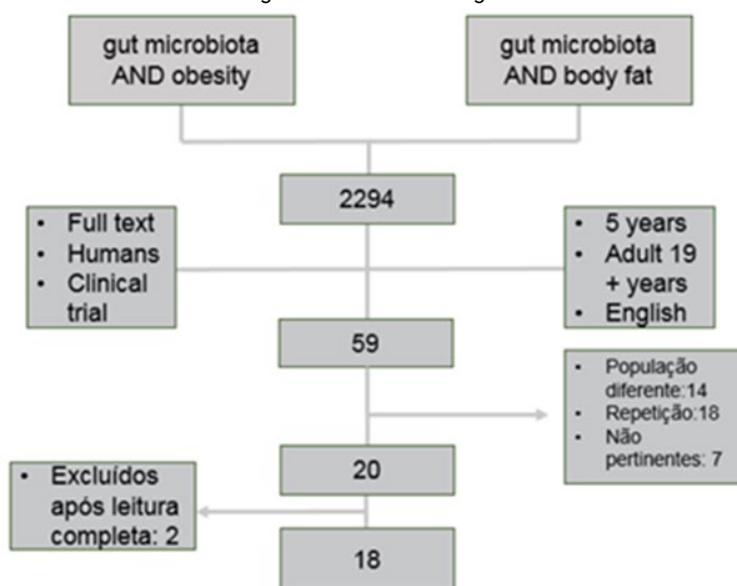
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura desenvolvida durante o ano de 2017. Utilizou-se como critério de elegibilidade artigos da base de dados Pubmed que possuíssem texto completo dos últimos 5 anos e que tivessem como população amostral adultos humanos maiores de 19 anos. Além disso, os artigos deveriam ser ensaios clínicos em inglês.

A busca foi realizada usando os descritores: “gut microbiota AND obesity” e “gut microbiota AND body fat”. O resultado total de artigos encontrados somou 2294 artigos, após essa busca inicial foram colocados alguns filtros (descritos na figura 1). Assim obteve-se um total de 59 artigos que tiveram seus títulos minuciosamente

analisados. Na leitura desses títulos excluíram-se artigos que tratavam de uma população diferente da estudada, que não eram pertinentes ou que eram repetidos. A análise resultou em 18 artigos que foram lidos e discutidos no presente estudo.

Figura 1- Metodologia.



Fonte: Próprio autor.

RESULTADOS

As características dos artigos selecionados no presente estudo foram reunidas na Tabela 1. Os principais aspectos dos trabalhos incluem o nome do primeiro autor e o ano, o desenho de estudo seguido, o grupo amostral em análise (tamanho da amostra, sexo, idade e IMC), a intervenção dada (tipo, duração e quantidade), as variáveis de interesse e os resultados de interesse.

Tabela 1. Resultados.

Autor, ano	Desenho de estudo	Características da população	Intervenção Realizada	Variáveis de interesse analisadas	Resultados de interesse
Dao M.C. et al., 2015.	Ensaio Clínico. Randomizado.	49 adultos acima do peso e obesos.	Dieta com restrição de calorias por 6 semanas seguidas por 6 semanas de dieta estabilizadora do peso.	Abundância fecal de <i>Akkermansia muciniphila</i> .	Alta quantidade de <i>A. muciniphila</i> nas fezes: melhoras nos marcadores de resistência à insulina e associação com espécies microbianas relacionadas a saúde.
Fernandez-Raudales D. et al., 2012.	Ensaio clínico. Randomizado, duplo cego.	64 homens com IMC>25 entre 20 e 45 anos	Leite de soja com baixa glicina, leite de soja convencional ou leite bovino 3 meses 500 ml por dia	Composição da microbiota	A quantidade total de bactérias aumentou em todas as intervenções. Relação firmicutes/bacteroidetes diminuiu nos grupos LGS e S.

Kong L.C. et al., 2014.	Ensaio clínico, randomizado.	45 obesos e acima do peso (25 a 65 anos) e um grupo de magros como referência (14 indivíduos).	3 grupos de padrão de dietas em obesos identificados em 7 dias.	Padrão de dietas, plasma e marcadores de tecido adiposo e microbiota intestinal.	O padrão de dieta mais saudável está associado a menores indicadores inflamatórios e maior riqueza da microbiota.
Martín-Peláez S. et al., 2015.	Ensaio clínico. Randomizado, controlado, duplo cego e cruzado.	12 adultos hipercolesterolêmicos (>200 mg/dL) de 49 a 67 anos.	Ingestão de 25 ml por dia de azeite de oliva virgem natural ou enriquecido em diferentes proporções 3 semanas de ingestão e 2 semanas de lavagem.	Perfil lipídico do sangue e população microbiana.	O azeite de oliva enriquecido com componentes fenólicos e tomilho tem efeito cardioprotetor e aumenta as bifidobactérias.
Chambers E.S. et al., 2014.	Ensaio clínico. Randomizado, duplo cego, controlado com placebo e paralelo.	20 adultos com sobrepeso.	Um grupo recebia 10g por dia de éster de inulina propionada e o outro grupo recebia 10g por dia de inulina controlada durante 24 semanas.	Peso corpóreo, apetite, emissão de hormônios intestinais e homeostase de glicose.	Com o aumento do propionato no cólon previne-se o ganho de peso.
Lambert J.E. et al., 2014.	Ensaio clínico. Randomizado, duplo cego, controlado com placebo e estudo de grupo em paralelo.	20 adultos com sobrepeso.	Um grupo recebia 15g por dia de fibra de ervilha amarela e o outro recebia placebo isocalórico durante 12 semanas.	Glicose, insulina, nível de lipídeos e marcadores inflamatórios no plasma. Microbiota intestinal, soro e metabólito na água das fezes.	A fibra da ervilha amarela tem potencial para ser incorporada como ingrediente funcional em alimentos usando-a no manejo do peso e da saúde metabólica.
Campbell I.C. et al., 2014.	Ensaio clínico. Randomizado.	Mulheres obesas, sedentárias e insulinas resistentes.	14 a 17 semanas de exercício físico.	Padrões de metabólitos plasmáticos que refletem a saúde metabólica.	Melhorar a saúde metabólica modifica o hospedeiro alterando a expressão de xenometabólitos, metabólitos derivados do intestino devem ser considerados.
Martín-Peláez S. et al., 2016.	Ensaio randomizado, controlado, duplo-cego e cruzado.	33 hipercolesterolêmicos.	Ingestão de 25ml por dia de 3 amostras de óleo de oliva com diferentes concentrações e origem de fenol enriquecido 3 semanas, precedida de 2 semana de lavagem.	Marcadores inflamatórios.	Doses 500 mg/kg de compostos fenólicos do óleo de oliva indicaram potencial para estimular o sistema imune.

Dewulf E.M. et al., 2013.	Duplo-cego, controlado por placebo.	30 mulheres obesas.	Tratar com prebiótico inulina tipo frutano (ITF) ou placebo com 16g por dia 3 meses.	Sangue, amostra de urina e fezes, teste oral de tolerância a glicose.	Uso do prebiótico ITF aumentou cepas inversamente relacionadas ao perfil lipídico no sangue e diminuiu as cepas responsáveis por aumento da massa de gordura, lactato plasmático e níveis de fosfatidilcolina.
Salazar N. et al., 2014.	Randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo.	30 mulheres obesas.	Um grupo recebeu 16g por dia de prebióticos inulina tipo frutano (ITF) e o outro recebeu maltodextrina durante 3 meses.	Análise qualitativa e quantitativa do <i>Bifidobacterium spp.</i>	O consumo de ITF modula seletivamente o <i>Bifidobacterium spp.</i> e diminui os ácidos graxos de cadeia curta presente nas fezes.
Umoh F.I. et al., 2016.	Randomizado e controlado.	93 pessoas com risco aumentado de desenvolver câncer de cólon.	Todos receberam dietas mediterrâneas e alimentação saudável em 6 meses.	Amostra de sangue (LBP, ácidos graxos de bactérias intestinais, micronutrientes e citocinas).	A dieta foi insuficiente para alterar o LBP. Perda de peso e melhora no físico tem potencial redutor dos marcadores de LPS.
De Souza A.Z.Z. et al., 2017.	Randomizado.	33 adultos obesos e com sobrepeso de 23 a 59 anos.	Um grupo recebeu 30g de L-alanina e outro recebeu 30g de L-glutamina todos os dias por 14 dias.	Diferenças entre o filo dos Firmicutes e da actinobacteria.	Houve alteração da microbiota intestinal. Reduziu a razão Firmicutes/bacteroidetes.
Stenman L.K. et al., 2016.	Randomizado, duplo-cego e tratamento paralelo.	225 adultos obesos e com sobrepeso e saudáveis.	Tem-se 4 grupos: 1. Placebo 2. Fibra diária com ultra polidextrose 3. Lactis 420 4. Fibra com Lactis 420 12g por dia 6 meses.	Composição corpórea, medidas antropométricas, comida ingerida, marcadores fecais e sanguíneos.	Produtos probióticos com a sem fibra diária controla a massa de gordura do corpo.
Song M.Y. et al., 2015.	Ensaio clínico, Duplo-cego, controlado por placebo.	28 mulheres obesas.	Um grupo recebeu 6,7g do fruto da <i>Schisandra chinensis</i> e o outro grupo recebeu placebo de com e gosto parecido todos os dias por 12 semanas.	Antropometria, sangue e amostra fecal.	O fruto da <i>Schisandra chinensis</i> não foi suficiente para induzir mudanças na obesidade quando comparadas ao placebo.
Kim B.S. et al., 2014	Ensaio clínico.	7 mulheres obesas.	24g de <i>Ephedra sinica</i> duas vezes ao dia durante 2 semanas.	Peso corpóreo, IMC, porcentagem de gordura corpórea.	As influências são únicas e dependem da resposta de cada organismo a erva, houve relação com a perda de peso, IMC e gordura corporal.

Moreno-Indias I. et al., 2015.	Randomizado, cruzado, controlado.	20 homens caucasianos de idade 48 +/- 2 anos, sendo desses 10 obesos e 10 saudáveis.	Depois de um período de 2 semanas de lavagem foi dado vinho vermelho e vinho sem álcool por 30 dias, ambos consumiram 272ml por dia.	Amostra sanguínea e fecal.	A composição bacteriana principal não mudou significativamente. Houve mudanças somente nos pacientes com síndrome metabólica.
Han K. et al., 2015.	Ensaio clínico.	12 mulheres de 40 a 65 anos, IMC > 25kg/m ² .	Ingestão de raízes cozidas de <i>Rehmannia glutinosa</i> durante 8 semanas	Pressão arterial, peso corpóreo, circunferência abdominal e composição corpórea além da amostra sanguínea.	Tratamento com a erva diminuiu a circunferência da cintura. Aumentou o gene Bifidobacterium e diminuiu o filo Firmicutes e o gene Blautia.
Lee S.J. et al., 2013.	Ensaio clínico. Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	64 mulheres entre 19 e 65 anos com IMC > 25kg/m ² .	Um grupo recebeu <i>Bofutsushosa n</i> (3g) com probióticos e outro recebeu placebo durante 8 semanas duas vezes ao dia.	Parâmetros da composição corporal, biomarcadores metabólicos, nível de endotoxina, permeabilidade de intestinal e banco de bactérias fecais.	Os probióticos associados a erva podem influenciar o metabolismo energético na obesidade além de prevenir a produção de endotoxinas.

Fonte: Próprio autor.

DISCUSSÃO

A flora intestinal tem sido recentemente proposta como um fator ambiental envolvido no controle do peso corporal e equilíbrio energético (Caní PD., Delzenne NM., 2007).

A grande pergunta é: O que altera o ganho ou perda de peso? Frente a essa questão as intervenções de probióticos e prebióticos são testadas.

Em virtude do tipo de intervenção dada aos pacientes obesos nos diferentes ensaios clínicos a discussão do presente estudo foi dividida em 4 subcapítulos:

- Estudos que utilizam intervenção e posterior análise da microbiota;
- Estudos que analisam alterações através de marcadores;
- Estudos que analisam alteração nas fezes dos pacientes;
- Estudos que analisam as melhorias nas medidas corporais.

Estudos que utilizam intervenção e posterior análise da microbiota

Fernandez-Raudales D. et al. em 2012 e De Souza et al. em 2017 constataram alterações na fração Firmicutes/ Bacteroidetes. Essa modificação foi analisada por outros autores da literatura como Sanz Y., Santacruz A., Gauffin P. em 2010. Eles observaram aumento na abundância de firmicutes e diminuição na abundância de bacteroidetes em ratos obesos. Além disso em ratos submetidos a uma dieta indutora da obesidade observou-se diminuição nas cepas de Bifidobacterium indicando relação entre a baixa presença dessas e o desenvolvimento da obesidade.

Modificações nas bifidobacterias foram encontradas por outros autores como Martín- Peláez S. et al. em 2015 estudando o efeito do azeite de oliva enriquecido com

componentes fenólicos e Salazar N. et al. em 2014 usando como intervenção a inulina tipo frutano. Ambos encontraram como resultado o aumento na prevalência dessas em indivíduos com melhora no prognóstico da obesidade. Isso porque as bifidobactérias seriam responsáveis por diminuir as concentrações de endotoxinas intestinais em ratos (Everard A., Delzenne NM. et al. 2011).

A intervenção de Inulina tipo frutano também resultou na diminuição da quantidade de ácidos graxos nas fezes (Salazar N. et al. 2014). Esse resultado comprova o benefício aos obesos já que a redução dos ácidos graxos vem associada a melhora no prognóstico dos pacientes estudados. Contudo, quando essa informação é associada aos achados por O'Connor S. et al em 2017 observa-se uma contradição já que nos pacientes que sofrem de síndrome metabólica os prebióticos indutores da produção de ácidos graxos de cadeia curta têm se mostrado favorável. No tratamento dos pacientes que sofrem dessa síndrome os ácidos graxos de cadeia curta resultam em perda de peso e indução de saciedade. Outro artigo (Moreno- Indias I. et al. 2015) mostra benefícios aos pacientes que sofrem de síndrome metabólica quando recebem como intervenção polifenóis de vinho vermelho.

A dieta também se mostrou um fator importante no desenvolvimento da obesidade visto que essa exerce pressão seletiva importante na microbiota além de atuar na indução da saciedade. Os resultados dos artigos analisados mostraram uma grande influência de dietas como fator prebiótico. Umoh F.I. et al. em 2016 e Kong L.C. et al. em 2014 observaram as consequências de uma intervenção de dieta saudável na microbiota de indivíduos obesos. Concluiu-se que aquele grupo com dieta mais saudável apresentou microbiota mais parecida com a de pessoas magras (que integravam o grupo controle). A ideia de uma nutrição com baixo teor de gordura foi também descrita por Feinle-Bisset C. em 2014 ao afirmar que dietas com alto teor de gordura e densas energeticamente comprometem os efeitos saciantes dos hormônios intestinais e ainda promovem um posterior consumo exacerbado de alimentos induzindo ainda mais ao processo de ganho de peso.

O artigo do Kong L.C. et al. de 2014 além de apresentar como resultado uma microbiota mais rica nos pacientes obesos com dieta saudável, também mostrou como resultado importante a menor presença de fatores inflamatórios nesses indivíduos. Essa informação é de suma relevância visto que pacientes obesos possuem maior quantidade de fatores inflamatórios, como analisado por Coimbra S. et al. em 2017 o tecido adiposo produz algumas adipocinas que estão envolvidas em diferentes vias metabólicas e inflamatórias.

Visando diminuir de forma ainda mais efetiva as taxas de obesidade no mundo atual surgem também as propostas de tratamento baseadas nos probióticos. Nesse estudo dois artigos ofereceram probióticos como intervenção aos voluntários. Stenman L.K. et al. em 2016 verificou que o probiótico *bifidobacterium animalis ssp* com ou sem fibra associada tinha resultados benéficos aos pacientes no que se refere a padrões antropomórficos. Essa espécie faz parte de um gênero de bactéria anaeróbica e atua como um probiótico o qual promove benefícios para a saúde de seus hospedeiros. Outro artigo que trata da introdução de probióticos como intervenção foi escrito por Lee S.J. et al. em 2013. Eles uniram os probióticos tradicionalmente estudados pelo Ocidente com ervas medicinais comumente utilizadas no Oriente resultando em redução de peso e melhora no prognóstico de pacientes obesos.

A erva *Rehmannia glutinosa* utilizada como intervenção no estudo de Han K. et al. em 2015 se mostrou bastante favorável em seus resultados gerando melhoras corpóreas nos pacientes e até mesmo modificando a microbiota desses. Na literatura, Jiang L. et al. em 2008 demonstrou o efeito dessa erva inibindo a diferenciação dos adipócitos e a adipogênese a nível molecular, esse dado reafirma o efeito benéfico da erva.

Estudos que analisam alterações através de marcadores.

Campbell C. et al. em 2014 analisou a melhora na saúde metabólica de pacientes (perda de peso, melhora na sensibilidade à insulina e preparo físico) e suas consequentes mudanças em marcadores plasmáticos dos pacientes obesos. Dentre as substâncias encontradas destaca-se o propano-1,2,3-tricarboxílico que indica aumento de metabólitos microbianos.

Outro artigo utilizou a presença de marcadores sanguíneos. Kong L.C. et al. de 2014 estudou 3 grupos de obesos em comparação a um grupo de eutróficos e seus respectivos padrões de dieta. A microbiota nesses estudos se relaciona com a análise de Cani P.D. et al que afirmou em 2010 haver relação entre bactérias intestinais e o desenvolvimento de um estado de baixo grau de inflamação nos pacientes. Frente a esses achados da literatura, o grupo 3 que tinha dieta mais saudável possuía níveis de marcadores inflamatórios menores (menos marcador sCD14 no plasma). É importante ressaltar que marcadores inflamatórios como hsCRP, IL6, LPS além de macrófagos com HAM56 no tecido adiposo não mostraram diferenças significativas.

Outras conclusões do artigo de Kong L.C. et al. de 2014 apontam que os pacientes com padrão de dieta não saudável, rica em batatas, doces e refrigerante apresentaram aumento em marcadores sanguíneos de risco cardiovascular, marcadores inflamatórios sistêmicos e diminuição de macrófagos do tecido adiposo relacionado com marcadores anti-inflamatórios. Essa relação entre a obesidade e a inflamação tem sido muito estudada, Cox A.J. et al. reuniu em 2015 uma série de artigos que tratavam do assunto chegando à conclusão de que alterações na microbiota intestinal e na sua permeabilidade são um potencial desencadeador de inflamação em obesos sendo esse um fator de risco para desenvolvimento de outras doenças.

Stenman L.K. et al. em 2016 estudaram a intervenção de probiótico com e sem fibra sobre a microbiota intestinal. Concluiu-se que uma dieta com probióticos associados ou não a fibras resultou na redução nos níveis de zonulina circulante. Esse marcador foi descrito por Fasano A. em 2000 como sendo um potencial marcador de permeabilidade intestinal que resultaria em maiores níveis inflamatórios e mudanças na massa de gordura.

Os resultados do fruto da *Schisandra chinensis* e da *Ephedra sinica* estudadas por Song MY. et al. 2015 e por Kim BS. et al. 2014 não foram significativos. O primeiro produziu mudanças não significativas em comparação ao próprio placebo e o segundo concluiu que a diversidade entre as microbiotas de cada indivíduo afetou o modo como a erva agiu em cada organismo. Apesar dessas descobertas nos ensaios clínicos anteriormente citados a literatura descreve a *Schisandra chinensis* como sendo importante no processo de redução do tamanho dos adipócitos subcutâneos, do tecido adiposo e do peso corpóreo indicando melhor prognóstico para os ratos obesos. (Kwan H.Y. et al. em 2017)

Quando a *Ephedra sinica* foi buscada na literatura observou-se efeito anti-obesidade e anti-glicêmico em ratos. Segundo Song M.K. et al. em 2012 a *Ephedra sinica* reduziu o ganho de peso e o acúmulo de gordura quando comparado com o grupo de ratos controle, além disso, a erva funcionou como reguladora genética indicando benefícios para animais obesos e hiperglicêmicos.

Os resultados desses dois últimos artigos analisados não se mostraram, contudo, eficientes em humanos. O artigo de Lee S.J. et al. de 2013 em contrapartida é reafirmado por Kobayashi S. et al. em 2017 o qual demonstra que o prebiótico tradicional Bofutsushosan em longos períodos de administração diminui o volume dos adipócitos do tecido adiposo visceral branco em ratos obesos e em humanos.

Estudos que analisam alteração nas fezes dos pacientes

As características estudadas nas amostras fecais dizem respeito principalmente ao aumento ou à diminuição de cepas bacterianas específicas após intervenção. Essas variações são indicativas de alteração metabólica que pode dar origem a obesidade.

Lactobacillus

Sobre a literatura dos Lactobacillus pode-se citar o artigo de Matsuoka R. et al., 2017 que usou como intervenção uma mistura de proteína branca do ovo juntamente com Lactobacillus e obteve como resultado uma diminuição significativa dos níveis de gordura visceral. Tal característica foi também observada por Lee S.J. et al., 2013 e por Dewulf E.M. et al., 2013, ambos observaram aumento em determinadas espécies de Lactobacillus nos pacientes obesos estudados após intervenções pré e probióticas distintas.

Outros artigos analisados demonstraram uma diminuição de Lactobacillus após diversas intervenções. No estudo de Fernandez-Raudales D. et al., 2012 ingestão de leite de soja resultou em diminuição na concentração de Lactobacillus e em aumento dessas no grupo de pacientes que ingeriram somente leite bovino. Nos voluntários de Moreno-Indias I. et al., 2015 após intervenção de vinho vermelho houve diminuição da frequência de Lactobacillus nos pacientes saudáveis.

Actinobacteria

Del Bas J.M. et al., 2017 induziram a obesidade em ratos e obtiveram como resultado um aumento nos níveis de Actinobacteria. Esse fato está associado a indução de síndrome metabólica e outras doenças relacionadas à obesidade como a endotoxemia, a qual consiste em um aumento nos níveis de toxinas bacterianas no sangue.

As actinobacteria são um grande filo que inclui diversas espécies bacterianas como as bifidobacterias. Por esse motivo, na análise dos artigos foram observados resultados muito diferentes. Dewulf E.M. et al., 2013 obteve aumento inclusive de bifidobacterium após a intervenção dada. De Souza A.Z.Z. et al., 2017 notou aumento da cepa no grupo L-alanina e a diminuição dessa no grupo L-glutamina.

Moya-Pérez A. et al., 2015 usando uma determinada espécie de bifidobacterium comprovou haver relação entre a intervenção com esse probiótico e a atenuação da cascata imunológica decorrente da obesidade. Isso é enfatizado pelos artigos de Martín-Peláez S. et al., 2015; Dewulf E.M. et al., 2013; Salazar N. et al., 2014; Moreno-Indias I. et al., 2015; Song MY. et al., 2015; Kim BS. et al., 2014 e Lee S.J. et al., 2013 os quais observaram aumento no número dessa cepa após as mais variadas intervenções, que foram desde dietas até ervas orientais. Houve somente um artigo analisado que observou queda na frequência dessa cepa após a intervenção de leite de soja, esse artigo foi produzido por Fernandez-Raudales D. et al., 2012.

Firmicutes e Bacteroidetes

Outras cepas muito citadas pelos artigos foram a dos Firmicutes e Bacteroidetes bem como a razão entre elas. Dentre os artigos analisados os descritos por Fernandez-Raudales D. et al., 2012; De Souza A.Z.Z. et al., 2017; Song MY. et al., 2015; Moreno-Indias I. et al., 2015 e Lee S.J. et al., 2013 são reforçados pelos resultados encontrados na literatura por Koliada A. et al., 2017.

O artigo de Koliada A. et al., 2017 estuda a população de adultos Ucrânicos obesos, nos quais são observados níveis elevados de Firmicutes e diminuídos de Bacteroidetes diferente do encontrado em indivíduos de peso normal ou magros, onde essa relação se inverte (relação Firmicutes/Bacteroidetes diminuída).

Os artigos citados descrevem uma diminuição no nível de Firmicutes e um aumento nos níveis de Bacteroidetes após variadas intervenções o que indica melhora no prognóstico da obesidade por se aproximar da proporção intestinal de indivíduos magros. O artigo de Martín-Peláez S. et al., 2015 analisou somente os níveis de Firmicutes diminuídos que também é comprovado pela literatura anteriormente citada.

Outra conclusão encontrada na literatura é a de que a razão Firmicutes/Bacteroidetes cresce na medida em que se aumenta o índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos, nesse sentido, os artigos de Fernandez-Raudales D. et al., 2012; De Souza A.Z.Z. et al., 2017 e Lee S.J. et al., 2013 descrevem a diminuição dessa razão, ou seja, o aumento nos Bacteroidetes e a diminuição nos Firmicutes.

Existe apenas um artigo do presente estudo que contraria a análise anterior dessas cepas, trata-se do artigo de Dewulf E.M. et al., 2013 o qual descreve aumento no número de Firmicutes e diminuição no número de Bacteroidetes após a intervenção com o prebiótico inulina tipo frutano.

Proteobacterias

Fernandez-Raudales D. et al., 2012 e De Souza A.Z.Z. et al., 2017 observaram um crescimento na frequência das Proteobacterias, isso contribui para a perda de peso. Esse resultado está de acordo com o encontrado por Ejtahed H.S. et al., 2018 em análise sistemática da literatura de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Eles observaram que a queda de peso depois da cirurgia está associada a um aumento no número de proteobacterias.

As proteobacterias, entretanto, são um filo com grande número de espécies por isso seus resultados no presente estudo variaram muito dependendo da espécie estudada. Dewulf E.M. et al., 2013 e Moreno-Indias I. et al., 2015, por exemplo, ao contrário do observado na literatura observaram uma diminuição no número dessa cepa depois do grupo teste ter recebido o prebiótico, além disso houve também queda no número de determinadas espécies desse filo.

Faecalibacterium

Gao R. et al., 2017; estudaram a microbiota de pacientes saudáveis, com sobrepeso e obesos e concluíram que a Faecalibacterium (de poder anti-inflamatório benéfica) estava diminuída nos pacientes obesos quando comparados com os pacientes saudáveis. Esses resultados da literatura são reafirmados por Fernandez-Raudales D. et al., 2012; Dewulf E.M. et al., 2013; Moreno-Indias I. et al., 2015 e Kim BS. et al., 2014 cujas intervenções promoveram aumento na quantidade dessa cepa. Em nenhum dos estudos ocorreu diminuição da mesma após diversas intervenções.

Fusobacteria e Akkermansia

Moreno-Indias I. et al., 2015 notou aumento no número de Fusobacteria após ser dado vinho vermelho aos voluntários. A literatura sobre essa bactéria é afirmada por Ding J. et al., 2016 que observou menor quantidade dessas bactérias no intestino de galinhas obesas, o que leva à conclusão de que altas quantidades dessa bactéria seriam benéficas.

No estudo da cepa Akkermansia, Song MY. et al., 2015 e Kim BS. et al., 2014 estudaram os efeitos das ervas Schisandra chinensis e da Ephedra sinica. O resultado obtido foi um aumento nos níveis dessa bactéria na microbiota dos indivíduos testados. A literatura sobre essa afirma haver resultados benéficos aos pacientes. Zhu L. et al., 2018 usaram como intervenção a barberina a qual promoveu crescimento no número de Akkermansia, isso pode ter contribuído para a melhora nos parâmetros antiaterosclerótico e efeitos protetores. Assim, conclui-se que a Akkermansia está positivamente associada ao processo de melhoria da obesidade.

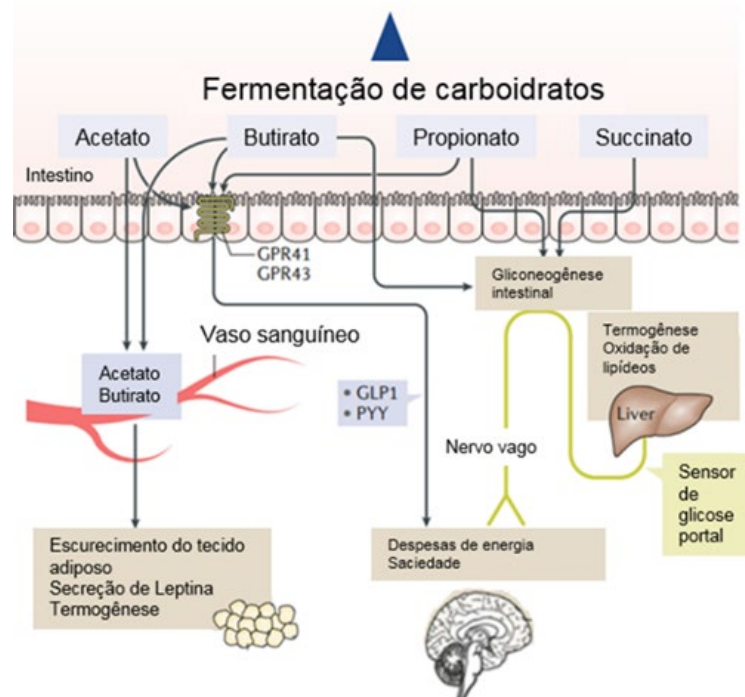
Estudos que analisam as melhorias nas medidas corporais

Dao M.C. et al., 2015 em sua comparação entre os pacientes que tinham níveis maiores e menores de *Akkermansia muciniphila* observaram que os primeiros ficaram mais saudáveis metabolicamente. Quanto mais alto os níveis de *Akkermansia muciniphila* havia melhora nos marcadores de sensibilidade à insulina, menores índices de cintura e quadris, menores índices de glicose e insulina no jejum, menor glicemia, menos aspartato transaminase e gama-glutamil transpeptidase além da diminuição no tamanho do adipócito mas não na massa de gordura total ou no peso.

Fernandez-Raudales D. et al., 2012 estudaram os efeitos do Éster de inulina Propionato sobre a microbiota. Após essa intervenção a secreção de peptídeo Y e GLP (peptídeo como glucagon-1) nas células do cólon foi aumentada e a energia ingerida pelo voluntário foi diminuída.

O processo de digestão está relacionado à eficácia da absorção de energia por algumas bactérias. De tal forma que alguns compostos alimentares que não sofrem digestão pelo trato gastrointestinal humano, como alguns polissacarídeos, constituem a principal fonte de nutrientes para essas bactérias. Sendo assim, por meio dessas bactérias, esses polissacarídeos podem ser transformados em substâncias tais como açúcares e ácidos graxos de cadeia curta, que fornecem substrato energético ao hospedeiro (Cani PD. et al., 2007). Com base nisso, Fernandez-Raudales D. et al., 2012, através de intervenções que geram pressão seletiva sobre a microbiota de maneira a contribuir para menor digestão de polissacarídeos, obtiveram como resultado redução do ganho de peso, conteúdo lipídico intra-hepatocelular diminuído e prevenção contra a deterioração da sensibilidade à insulina.

Figura 1- Metabólitos derivados da fermentação de carboidratos em relação ao corpo controle de peso.



Fonte: Nature Reviews Endocrinology (2019).

A energia despendida pelas bactérias, assim como a fermentação produzida por elas, não fornece diferenças significantes em curto prazo para o controle de peso corporal, pois representam somente 1% das necessidades energéticas diárias do hospedeiro. Porém, em longo prazo podem promover um importante adjunto no controle de peso e no metabolismo humano (Cani PD. et al., 2007).

Lambert J.E. et al., 2014 usou como intervenção suplemento com fibra de ervilha amarela e notou mudança da gordura corpórea. Houve também melhora da tolerância à glicose, dos marcadores séricos de lipídeos e inflamatórios, além da regulação do apetite.

A suplementação oral com L-glutamina dada por De Souza A.Z.Z. et al., 2017 alterou a composição da microbiota intestinal isso resultou na perda de peso pelos voluntários. Efeito parecido foi encontrado por Stenman L.K. et al., 2016 que utilizaram como intervenção probiótico com e sem fibra. Essa controlou a massa de gordura corporal principalmente na região abdominal e reduziu a energia consumida quando comparada ao placebo.

Moreno-Indias I. et al., 2015 estudando os polifenóis do vinho vermelho notaram mudanças na microbiota que podem ser as responsáveis pela melhora no prognóstico dos pacientes com síndrome metabólica.

Os riscos para o desenvolvimento da síndrome metabólica são aumentados nos pacientes obesos pois segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia a grande quantidade de gordura abdominal constitui um dos principais fatores de risco para a doença, por esse motivo é de extrema importância que se estude as diferenças no peso dos pacientes.

Outro fator analisado pelo presente estudo são os países orientais e seus conhecimentos milenares, fato responsável por uma alimentação diversa de ervas e outros produtos naturais. Por isso, foram incluídos artigos os quais utilizam como intervenção ervas orientais que apresentaram melhorias na redução da obesidade.

Han K. et al., 2015 verificaram as consequências da intervenção com *Rehmannia glutinosa*, observaram queda na circunferência abdominal que pode estar relacionada com a erva e com a alteração da microbiota. O nível de triglicérides e colesterol total também caíram, mas a porcentagem de gordura total permaneceu a mesma.

É importante ressaltar que em muitos dos estudos os voluntários foram aconselhados a manter o estilo de vida normal, exceto pela intervenção recebida, assim, somente essa é acreditada como sendo responsável pelas mudanças nos parâmetros clínicos dos pacientes.

Song MY. et al., 2015 utilizaram o fruto da *Schisandra chinensis* como intervenção resultando em mudanças pouco significativas em relação ao grupo placebo. Porém, ocorreu queda na massa de gordura, glicose sanguínea, triglicérides, ASL e ALT.

Outra erva estudada foi a *Ephedra sinica* que segundo Kim BS. et al., 2014 teve como efeito a perda de peso corpóreo e a redução do IMC. Essa resposta variou dependendo do indivíduo em análise, já que cada microbiota é única e se comporta de modos diversos diante de uma mesma intervenção.

As mudanças na microbiota intestinal podem ser benéficas ao paciente obeso quando são feitas intervenções envolvendo probióticos associados a ervas medicinais como o utilizado por Lee S.J. et al., 2013 os quais modificaram a composição corpórea influenciando o metabolismo energético na obesidade e promovendo redução de peso. Os probióticos com ervas medicinais também mostraram seus efeitos sobre a endotoxemia metabólica e a disbiose, doenças com complicações extremas.

As atuais definições da disbiose retratam essa disfunção como sendo: “alterações no microbioma bem como desvios na sua atividade capazes de deflagrar efeitos nocivos para o hospedeiro” (Faintuch J. et al., 2017). Assim sendo, a disbiose referida por Lee S.J. et al., 2013 como uma das complicações da obesidade pode provocar a perda de peso mas não a faz de maneira saudável.

A predominância de bactérias patogênicas no balanço final da microbiota intestinal, resultado da disbiose, pode afetar a produção de enzimas e com isso a capacidade de absorção dos nutrientes diminui, causando um déficit nutricional que concorrerá para a perda de peso (Povoa H., 2002). Esse emagrecimento colabora com a desnutrição e não com o processo saudável de emagrecimento. Por isso, é importante que

não somente o processo de emagrecimento seja observado atentamente embasados nos mais recentes achados da literatura referentes a utilização de pré e probióticos moduladores da flora intestinal. É importante destacar que os artigos incluídos não estão isentos do risco de viés. Pode-se introduzir vieses nas diversas fases de um ensaio clínico. Os artigos incluídos nesse estudo foram criticamente analisados bem como os riscos de vieses considerados.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados analisados pelo presente estudo pode-se observar a estreita relação entre a modulação da microbiota intestinal e o processo de perda de peso. Nesse sentido, a ação pre e probiótica tem papel fundamental para a transformação da flora intestinal não saudável em saudável. Os artigos sistematizados por esse estudo tornaram claro a informação de que a microbiota de indivíduos eutróficos e obesos é distinta. Tais artigos demonstraram a melhora no prognóstico de pacientes obesos após determinadas intervenções.

Os achados do presente estudo relacionaram as mais diversas cepas bacterianas com o desenvolvimento da obesidade. Dentre essas as mais importantes citadas por quase todos os artigos foram as de Firmicutes e de Bacteroidetes bem como a razão entre ambas.

As diferentes intervenções utilizadas pelos pesquisadores em seus artigos podem ser ferramentas para a prática médica dos clínicos em geral a fim de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida de pacientes obesos. Essa nova terapêutica trará a possibilidade de um fim a uma epidemia atual que é a obesidade e suas implicações. As doenças decorrentes da obesidade afetam todas as faixas etárias da população em todo o mundo e por isso essa nova forma de tratamento tem grande relevância.

Apesar dos resultados favoráveis que a terapia com pré e probióticos demonstrou no presente estudo, novas pesquisas ainda são necessárias para que se possa obter maiores certezas e esclarecimentos a respeito do mecanismo pelo qual as bactérias agem no organismo humanos bem como suas consequências moleculares as quais ainda são desconhecidas.

REFERÊNCIAS

- ARUMUGAM M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958354>>. Acesso em: 25, Mar 2017
- CAMPBELL C. et al., Improved metabolic health alters host metabolism in parallel with changes in systemic xeno-metabolites of gut origin. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416208>>. Acesso em: 18, May 2017
- CANFORA, E. E. et al. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*. doi:10.1038/s41574-019-0156-z. Acesso em: 30, Jan 2019.
- CANI P.D. et. al. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. 2010. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690567>> . Acesso em: 13, Jan 2018.
- CANI PD., DELZENNE NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis.2007. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089955>>. Acesso em: 22 Jan 2017.
- CHAMBERS E.S. et al., Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500202>>. Acesso em 17, May 2017.

- COIMBRA S. et al. Impact of weight loss on inflammation and red blood cell biomarkers after laparoscopic gastric banding surgery. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29175901>>. Acesso em: 19, Nov 2017.
- COX A.J. et al. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066177>>. Acesso em 17 Jan 2018.
- DAO M.C. et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100928>>. Acesso em: 17, May 2017.
- DE SOUZA A.Z.Z. et al., Oral supplementation with L-glutamine alters gut microbiota of obese and overweight adults: A pilot study. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oral+Supplementation+with+L-Glutamine+Alters+Gut+Microbiota+of+Obese+and+Overweight+Human+Adults%3A+A+Pilot+Study>>. Acesso em: 20, May 2017.
- DEL BAS J.M. et al., Alterations in gut microbiota associated with a cafeteria diet and the physiological consequences in the host. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29167556>>. Acesso em: 18 jan 2017.
- DEWULF E.M. et al., Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135760>>. Acesso em: 18, May 2017.
- DING J. et al., Divergent selection-induced obesity alters the composition and functional pathways of chicken gut microbiota. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27894254>>. Acesso em: 13 Dec 2017.
- Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia out. 2011. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-portuguese-2011.pdf>>. Acesso em: 04, Aug 2017.
- EJTAHED H.S. et al., Adaptation of human gut microbiota to bariatric surgeries in morbidly obese patients: A systematic review. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29306011>>. Acesso em: 15, Jan. 2018.
- ESLINGER A.J. et al., Yellow pea fiber improves glycemia and reduces Clostridium leptum in diet-induced obese rats. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eslinger+AND+firmicutes>>. Acesso em: 23 Jan 2018.
- EVERARD A. et al. 2011, Delzenne NM. et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933985>>. Acesso em: 20, Dec 2017.
- FAINTUCH J. et al., Microbioma, Disbiose, Probióticos e Bacterioterapia. 2017. capítulo 4, página 31.
- FASANO A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11193578>>. Acesso em 22 Jan 2017.
- FEINLE-BISSET C. Modulation of hunger and satiety: hormones and diet. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111758>>. Acesso em: 10, Dec 2017.

- FERNANDEZ-RAUDALES D. et al., Consumption of different soymilk formulations differentially affects the gut microbiomes of overweight and obese men. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fernandez-Raudales+D.+et+al.%2C+2012>>. Acesso em: 15, May 2017.
- GAO R. et al., Dysbiosis Signatures of Gut Microbiota Along the Sequence from Healthy, Young Patients to Those with Overweight and Obesity. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29280312>>. Acesso em: 12 Jan 2018.
- HAN K. et al., *Rehmannia glutinosa* reduced waist circumferences of Korean obese women possibly through modulation of gut microbiota. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rehmannia+glutinosa+reduced+waist+circumferences+of+Korean+obese+women+possibly+through+modulation+of+gut+microbiota>>. Acesso em 20, May 2017.
- JIANG L. et al. *Rehmannia* inhibits adipocyte differentiation and adipogenesis. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rehmannia+inhibits+adipocyte+differentiation+and+adipogenesis>>. Acesso em: 13, Dec 2017.
- KIM B.S. et al., The anti-obesity effect of *Ephedra sinica* through modulation of gut microbiota in obese Korean women. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+anti-obesity+effect+of+Ephedra+sinica+through+modulation+of+gut+microbiota+in+obese+Korean+women>>. Acesso em: 20, May 2017.
- KOBAYASHI S. et al. Mechanisms for the anti-obesity actions of *bofutsushosan* in high-fat diet-fed obese mice. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28360931>>. Acesso em: 10, Dec 2017.
- KOBYLIAK N., VIRCHENKO O., FALALYEYEVA T., Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27105827>>. Acesso em: 10, Mar. 2017
- KOLIADA A. et al., Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28532414>>. Acesso em: 10 Dec 2017.
- KONG L.C. et al., Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25330000>>. Acesso em: 16, May 2017.
- KWAN H.Y. et al. *Schisandrin B* regulates lipid metabolism in subcutaneous adipocytes. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860616>>. Acesso em 15, Dec 2017.
- LAMBERT J. E. et al., Evaluation of yellow pea fibre supplementation on weight loss and the gut microbiota: a randomized controlled trial. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24712378>>. Acesso em 14, May, 2017.
- LEE S.J. et al., The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+effects+of+co-administration+of+probiotics+with+herbal+medicine+on+obesity%2C+metabolic+endotoxemia+and+dysbiosis%3A+A+randomized+doubleblind+controlled+clinical+trial>>. Acesso em: 20, May 2017.
- MARTÍN-PELÁEZ S. et al., Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26658900>>. Acesso em: 16, May 2017.

- MARTÍN-PELÁEZ S. et al., Influence of Phenol-Enriched Olive Oils on Human Intestinal Immune Function. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mart%C3%ADn-Pel%C3%A1ez+S.+et+al.%2C+2016>>. Acesso em: 18, May 2017.
- MATSUOKA R. et al., Lactic-fermented egg white improves visceral fat obesity in Japanese subjects-double-blind, placebo-controlled study. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29216922>>. Acesso em: 28 Dec 2017.
- MORENO-INDIAS I. et al., Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Red+wine+polyphenols+modulate+fecal+microbiota+and+reduce+markers+of+the+metabolic+syndrome+in+obese+patients>>. Acesso em: 20, May 2017.
- MOYA-PÉREZ A. et al., Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 Reduces Obesity-Associated Inflammation by Restoring the Lymphocyte-Macrophage Balance and Gut Microbiota Structure in High-Fat Diet-Fed Mice. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26161548>>. Acesso em: 09 Dec 2017.
- MURTAZA, N., Ó CUÍV, P., & MORRISON, M. Diet and the Microbiome. Gastroenterology Clinics of North America, 46(1), 49-60, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855316300802?via%3Dihub>>. Acesso em: 25, Mar. 2017.
- O'CONNOR S. et al. Prebiotics in the management of components of the metabolic syndrome. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28923170>>. Acesso em: 15, Dec 2017.
- POVOA H. O cérebro desconhecido: como o sistema digestivo afeta nossas emoções, regula nossa imunidade e funciona como um órgão inteligente. Rio de Janeiro: Objetiva; 2002. 222p.
- QIN J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464(7285):59-65. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature08821>>. Acesso em: 25, Mar 2017.
- SALAZAR N. et al., Inulin-type fructans modulate intestinal Bifidobacterium species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969566>>. Acesso em: 19, May 2017.
- SANZ Y., SANTACRUZ A., GAUFFIN P. Session 8: Probiotics in the defence and metabolic balance of the organism. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders, 2010. Disponível em: <<http://superlactobacillus.com.br/wp-content/uploads/2013/05/Lacto-16.pdf>>. Acesso em: 20, Mar. 2017. SANZ Y., SANTACRUZ A., GAUFFIN P., Gut microbiota in obesity and metabolic disorders, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sanz+Y.%2C+Santacruz+A.%2C+Gauffin+P.%2C+2009>>. Acesso em: 10, Mar 2017.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Síndrome metabólica. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/a-sindrome-metabolica/>>. Acesso em: 24 Jan 2018.
- SONG M.K. et al. Beneficial effect of dietary Ephedra sinica on obesity and glucose intolerance in high-fat diet-fed mice. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22969956>>. Acesso em: 14 Dec 2017.

SONG M.Y. et al., Schisandra chinensis fruit modulates the gut microbiota composition in association with metabolic markers in obese women: a randomized, double-blind placebo-controlled study. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schisandra+chinensis+fruit+modulates+the+gut+microbiota+composition+in+association+with+metabolic+markers+in+obese+women%3A+a+randomized%2C+double-blind+placebo+controlled+study>>. Acesso em: 20, May 2017.

SPEZIA G., et al, Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade, 2009. Disponível em: <<http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/155>>. Acesso em: 25, Mar. 2017.

STENMAN L.K. et al., Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810310>>. Acesso em: 20, May 2017.

UMOH F.I. et al., Markers of systemic exposures to products of intestinal bacteria in a dietary intervention study. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Umoh+F.I.+et+al.%2C+2016>>. Acesso em: 19, May 2017.

ZHU L. et al., Berberine treatment increases Akkermansia in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29202334>>. Acesso em: 29 Jan 2018.