

Obesidade e microbiota intestinal

Obesity and intestinal microbiota

Vera Lucia Ângelo Andrade¹, Liubiana Arantes de Araújo Regazzoni², Marco Túlio Russo Moreira Moura³, Edriana Moreira Silva dos Anjos³, Karine Aparecida de Oliveira³, Marcus Vinicius Reis Pereira³, Mayara Romes Andrade Pereira³, Nathália Ribeiro de Amorim³, Stephanie Maroun Iskandar³

DOI: 10.5935/2238-3182.20150126

RESUMO

Recentes publicações realçam a possibilidade de que a composição da microbiota intestinal constitua-se em fator ambiental para o controle do peso. O objetivo deste trabalho é o de revisar de forma sistemática a literatura de artigos indexados no PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane, entre 2003 e 2014, sobre esse assunto. Após análise, alguns artigos foram excluídos, totalizando 25 usados como referência para a elaboração deste trabalho. Foram analisados estudos envolvendo ratos, gestantes, crianças e adultos. Os últimos trabalhos têm descrito que a microbiota afeta tanto a aquisição de nutrientes quanto a regulação da energia adquirida, questionando-se o papel da composição da microbiota na regulação do peso. A maioria das pesquisas evidenciou aumento de bactérias *Firmicutes* em relação aos *Bacterioides* em obesos. Assim, novos estudos estão em desenvolvimento para elucidar essa relação e, no futuro, a modulação da microbiota intestinal pode ser opção terapêutica para a obesidade.

Palavras-chave: Microbiota; Intestinos; Obesidade; Metabolismo; Sobrepeso.

ABSTRACT

Recent publications highlight the possibility that the composition of the intestinal microflora constitutes an environmental factor for weight control. The objective of this study was to review systematically the literature of articles indexed in PubMed, Scielo, Lilacs, and Cochrane, between 2003 and 2014, on this subject. Some articles were excluded after analysis, totaling 25 used as a reference for the preparation of this study. Studies involving rats, pregnant women, children, and adults were analyzed. Recent studies report that the microbiota affects both the acquisition of nutrients and regulation of acquired energy questioning the role of microbiota composition in weight regulation. Most research showed an increase of Firmicutes bacteria compared to Bacterioides in the obese. Thus, further studies are in progress to clarify this relationship and in the future, the modulation of intestinal microbiota could be a therapeutic option for obesity.

Key words: Microbiota, Intestines; Obesity; Metabolism; Overweight.

INTRODUÇÃO

Recentemente têm-se atribuído a composição da microbiota intestinal a fatores ambientais para o controle do peso corporal.¹ A microbiota intestinal humana é composta de aproximadamente 100 trilhões de bactérias envolvendo mais de mil espécies e relação de simbiose com o organismo. Ela auxilia e contribui para o metabolismo de forma geral, exercendo importante função em converter o alimento em nutrientes e energia.² Parece que pessoas obesas e magras apresentam microbiotas

¹ Médica Gastroenterologista. Doutora. Professora do Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano – Unifenas-BH. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Médica. Doutora em Neuropediatria. Professora adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG e Professora da Unifenas-BH. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³ Acadêmico(a) do curso de Medicina da Unifenas-BH. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Trabalho realizado durante a estratégia Projeto em Equipe da Faculdade de Ciências Médicas José do Rosário Vellano – UNIFENAS/BH.

Recebido em: 29/05/2014
Aprovado em: 13/08/2014

Instituição:
Universidade José do Rosário Vellano – Unifenas-BH
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Marco Túlio Russo Moreira Moura
E-mail: marcotrusso@hotmail.com

distintas, que podem se corresponsabilizar pelo desenvolvimento da obesidade.³

A obesidade é uma doença crônica que resulta no acúmulo excessivo de gordura corporal, com consequências patológicas em médio e longo prazos.⁴ Tem etiologia multifatorial e considerada dos maiores problemas de saúde pública, uma vez que está associada a dois terços das mortes no mundo.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012 a obesidade estava associada à morte de 2,8 milhões de pessoas e 12% da população mundial são considerados obesos. Hoje, nos Estados Unidos (EUA), um em cada três adultos é obeso. No Brasil, a prevalência de obesos atingiu, entre 2008 e 2009, cerca de 10% da população. Estima-se que em 2025 esse índice atingirá 20%.^{5,6}

Diante desse contexto, questiona-se se a composição da microbiota intestinal seria causa ou consequência da obesidade. Este artigo tem o objetivo de realizar revisão bibliográfica que contempla esse tema.

MÉTODOS

Foram utilizadas as plataformas de pesquisa PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane. Por meio dos des-

critores microbiota intestinal e obesidade, que estão no DeCs e no MeSH, foram encontrados 80 artigos publicados nas línguas espanhol, inglês e português, entre os anos 2003 e 2014, dos quais foram excluídos 16 após análise do título e do resumo. Em seguida, foram excluídos 21 artigos devido a dois duplicados, um em formato de editorial e um de simpósio e 18 não tinham relação com o tema proposto, restando 25 artigos. Desses, 17 eram artigos de revisão, seis de metanálise e dois eram estudos transversais. Totalizaram-se, assim, 25 artigos utilizados como referência para a elaboração deste artigo (Figura 1).

DESENVOLVIMENTO

A obesidade é uma doença crônica e problema de saúde pública, caracterizada pelo excesso de gordura corporal, levando a várias consequências prejudiciais à saúde.⁴ Isso ocorre quando a ingestão de energia é maior que seu gasto.⁷ Está associada a fatores genéticos, endócrinos, sociais, ambientais e psicogênicos.⁸

De acordo com a OMS, os fatores alimentares e a falta de atividade física são os maiores responsáveis pela prevalência da obesidade na população.

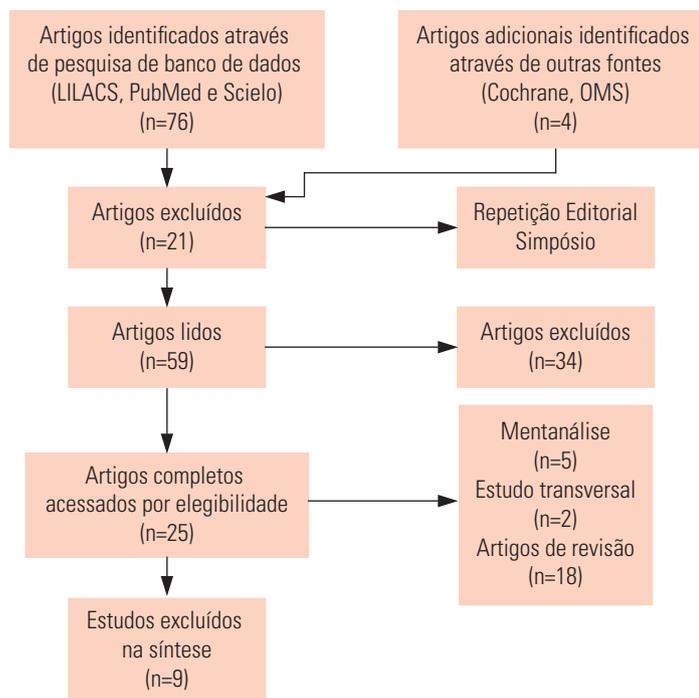


Figura 1 - Metodologia do trabalho obesidade e microbiota intestinal: causa ou consequência?
Fonte: dados coletados no presente estudo.

O sobrepeso está associado a outras doenças como síndrome metabólica, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica, que influenciam a qualidade de vida do indivíduo.⁷

Além disso, a obesidade pode levar a distúrbios psicossociais, depressão, transtornos de ansiedade e alteração de imagem corporal. Todos esses fatores confirmam que o acúmulo de gordura corporal é grave problema mundial, levando ao aumento substancial dos recursos de saúde e elevados custos econômicos.²

Existem vários métodos para o tratamento de obesidade, que se baseiam em orientações de atividade física, tratamento psicológico, farmacológico, cirúrgico e nutricional.⁸ Apesar desses métodos, a solução para a obesidade continua sendo desafio para a Medicina. Vários estudos estão sendo realizados na tentativa de encontrar novas alternativas para o tratamento da obesidade, sendo um deles o uso da microbiota intestinal, por intermédio do transplante de fezes entre pessoas magras e obesas.

O trato gastrointestinal abriga o maior número e a maior diversidade de espécies que colonizam o indivíduo. Quantitativamente, há cerca de 100 trilhões de bactérias, o que totaliza aproximadamente 10 vezes o número total de células humanas⁹ e, em variedade, são envolvidas mais de mil espécies, cujos genomas estimam-se conter 100 vezes mais genes comparado ao genoma humano.² Ao nascimento, o trato intestinal é estéril e a colonização da microbiota acontecerá de acordo com o tipo de parto (normal ou cesárea), a alimentação (aleitamento materno exclusivo ou artificial precoce) e pelas medidas de higiene. Aos quatro anos de idade a microbiota intestinal já atingiu sua maturidade e com o tempo ela pode ser modificada por fatores ambientais como antibioticoterapia, dieta e procedimentos cirúrgicos.¹⁰ Mais de 90% dessa composição bacteriana são representados por *Bacterioides* e *Firmicutes*.

A microbiota intestinal tem distribuição heterogênea, sendo o cólon o local de maior densidade bacteriana devido às condições favoráveis para a proliferação dos microrganismos, caracterizadas por peristalse lenta, ausência de secreções intestinais e grande suprimento nutricional.²

A composição da microbiota intestinal tem grande impacto no ser humano, interferindo na expressão genética, no sistema imunológico, no risco de doenças crônicas e graves, desde diabetes *mellitus* até neoplasias gastrointestinais. Além disso, apresenta funções protetora, metabólica e estrutural como, por

exemplo, produção de fatores antimicrobianos, síntese de vitaminas e indução de IgA, respectivamente. A comunicação da microbiota com o sistema imune deve-se ao aumento da resposta imune inata e ao controle da inflamação por meio das vias reguladas pelos receptores *Toll-simile* (TRL). O papel de barreira deve-se à colonização da mucosa, prevenindo o aumento de patógenos e a anormalidade da microbiota com o uso de espaço e nutrientes, e à fortificação do revestimento por promover a sobrevivência das células epiteliais. A nutrição e o metabolismo são responsáveis pela fermentação de alimentos, a qual produz ácidos graxos de cadeia curta e peptídeos antimicrobianos, inibindo o crescimento de microrganismos patogênicos.¹¹

O desequilíbrio, ou a disbiose, gera supercrescimento bacteriano, produção de toxinas e aumento da permeabilidade intestinal, que resultam em alterações imunológicas e hormonais.¹² Assim, hábitos de vida como dieta, estresse e uso de antibióticos, por exemplo, fazem com que a microbiota transitória prevaleça sobre a residente, predispondo a distúrbios gastrointestinais.¹³

As relações que a microbiota intestinal exercem sobre os diversos sistemas do organismo refletem também na manutenção do metabolismo. A microbiota afeta tanto a aquisição de nutrientes quanto a regulação da energia adquirida.¹⁴

Sinais microbianos regulam a liberação de fator adiposo induzido pelo jejum (Fiaf) a partir de células epiteliais do intestino, atuando como um inibidor de lipoproteína lipase (LPL) regulando o armazenamento de gordura periférica. Além disso, por mecanismos desconhecidos a microbiota regula o mediador de energia no fígado e no músculo a partir da fosforilação da proteína quinase ativada (AMPK) (Figura 2).¹⁵

Os metabólitos microbianos, como o ácido graxo de cadeia curta (SCFA), ligam-se aos receptores conjugados de proteína G (GPCRs) sobre as células epiteliais do intestino (Gpr41 e Gpr43) regulando a energia a partir de hormônios derivados do intestino, como o hormônio peptídico intestinal (PYY), e controlando a resposta inflamatória do hospedeiro. A ativação do TRL5 em epitélios ou em células mieloides afeta a composição estrutural da microbiota intestinal, o qual regula o apetite, ganho de peso e sensibilidade da insulina.

Suspeita-se que a microbiota intestinal de obesos apresenta peculiaridades que possam induzir inflamação crônica. A provocação de endotoxemia em pacientes com obesidade, diabetes *mellitus* e resistência

à insulina ocasiona a expressão de fatores inflamatórios que se assemelham àqueles presentes em dieta rica em gordura pelo mecanismo CD14 dependente.¹⁷

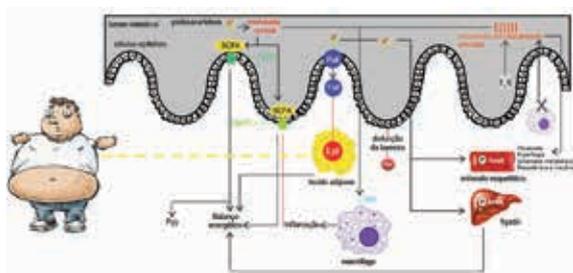


Figura 2 - Funções da microbiota intestinal. Legenda: SCFA: ácido graxo de cadeia curta; PYY: Hormônio Peptídico Intestinal; FIAF: fator adiposo induzido pelo jejum; LPL: lipoproteína lipase; AMPK: proteína quinase ativada; TRL: receptores Toll-like; Gpr: células epiteliais do intestino; Glp: peptídeo Glucagon-like. Fonte: adaptado de Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity and metabolic dysfunction. J Clin Invest. 2011; 121(6):2126-32.

Em ratos obesos com dieta rica em gordura observa-se maior expressão de TRL4 bem como a mudança na microbiota intestinal, o que sugeriu que a ativação desse receptor poderia associar-se à hiperfagia quanto ao acúmulo de gordura corporal, caracterizando a obesidade.¹⁶ O transplante de microbiota do ceco de ratos obesos sob dieta convencional para ratos com microbiota intestinal asséptica e acompanhados por 14 dias evidenciou aumento da absorção de calorias da dieta e acúmulo de tecido adiposo, mesmo mantendo a dieta padrão rica em polissacarídeo e pobre em gordura. Observou-se, ainda, que a inibição do inibidor da lipase lipoproteica (Fiaf) foi essencial na deposição de triglicérides nos adipócitos.¹⁴ Em ratos geneticamente obesos com deficiência do receptor de leptina (*ob/ob*) obteve-se redução de 50% de *Bac-*

terioides e aumento proporcional de *Firmicutes*.¹⁷ Em ratos assépticos submetidos à dieta ocidental e rica em gordura não se conseguiu estabelecer a importância do Fiaf nos efeitos da microbiota intestinal no que diz respeito à deposição de gordura, mas identificou-se aumento na expressão intestinal de mRNA de inibidores de LPL, sem correspondente aumento sérico. No entanto, foi identificado que ratos submetidos à dieta ocidental e rica em gordura tiveram aumento de *Firmicutes* em relação aos *Bacteroides*.¹⁸

Em 40 crianças com idade entre quatro e cinco anos, 20 com sobrepeso e 20 com IMC dentro da faixa de normalidade, foi investigada a microbiota intestinal, revelando concentração de enterobactérias maior nos obesos, enquanto as bactérias *Akkermansia muciniphila* foram menores nesse grupo.¹⁹

Bervoets efetuou estudo prospectivo transversal com crianças entre seis e 16 anos, sendo 26 obesas e 27 magras. As obesas apresentaram elevada taxa de *Firmicutes* e maior relação entre *Firmicutes* e *Bacteroides* na comparação com as magras. Além disso, houve mais concentração de *Lactobacillus* spp. e baixa proporção de *B. vulgatus*. Nos dois grupos foi evidenciado que o *Staphylococcus* spp. tem relação com a maior obtenção de energia.¹⁰

Schwartz estudou 98 voluntários, sendo 34 homens e 64 mulheres, na faixa etária entre 34 e 60 anos. Investigou o papel de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e composição da microbiota da obesidade. As diferenças nas concentrações de AGCC nas fezes entre os indivíduos magros, com sobrepeso e obesidade foram consideráveis, sendo maiores em obesos do que em magros. Voluntários com excesso de peso abrigaram maiores concentrações fecais de *Bacteroides* do que os voluntários magros.²⁰ A Tabela 1 apresenta uma síntese dos estudos citados neste artigo.

Tabela 1 - Análise dos estudos

Autores/ Tipo de estudo	Descrição da Amostra	Objetivos	Resultados	Limitações
Backhed <i>et al</i> (2004) / Transversal.	Ratos com microbiota intestinal asséptica e ratos com microbiota convencional.	Avaliar a influência da colonização intestinal de ratos com microbiota asséptica na obesidade.	A transferência da microbiota cecal de ratos obesos para o intestino de ratos assépticos aumentou a absorção de calorias da dieta (p<0.05).	Não especifica o número de ratos na amostra com curto prazo de acompanhamento (14 dias).
Ley <i>et al</i> (2005) / Transversal.	Ratos geneticamente obesos (<i>ob/ob</i>)	Avaliar a relação entre microbiota intestinal e obesidade.	Aumento de <i>Firmicutes</i> em microbiota de ratos obesos (p=0.0001).	Não evidencia o número de ratos na amostra.

Continua...

... continuação

Tabela 1 - Análise dos estudos

Autores/ Tipo de estudo	Descrição da Amostra	Objetivos	Resultados	Limitações
Fleissner <i>et al</i> (2010) / Ensaio Clínico.	Ratos com microbiota intestinal asséptica submetidos dois tipos de dieta.	Identificar se o tipo alimentar tem influência no aumento dos inibidores da lipase lipoprotéica (LPL).	A dieta rica em gordura e a dieta ocidental aumentaram a expressão intestinal de mRNA de inibidores de LPL, mas não houve aumento do mesmo ($p > 0.001$).	Não especifica números de ratos na amostra, nem a composição das dietas citadas.
Karlsson <i>et al</i> (2012) / Coorte	40 crianças sendo 20 crianças com sobrepeso e 20 crianças com IMC na faixa da normalidade.	Investigar a microbiota intestinal em crianças pré-escolares com e sem excesso de peso e obesidade.	A concentração de Enterobactérias foi maior nos obesos ($p = 0.036$) comparado às bactérias <i>A. muciniphila</i> ($p = 0,027$).	Pequena amostra.
Bervoets <i>et al</i> (2013) / Transversal prospectivo	Crianças entre 6 e 16 anos, sendo 26 obesas e 27 com IMC dentro dos limites de normalidade.	Comparar a microbiota intestinal entre crianças obesas e magras.	A crianças obesas apresentaram uma elevada taxa de <i>Firmicutes</i> e maior relação entre <i>Firmicutes</i> e <i>Bacterioides</i> em relação às crianças magras ($p = 0.007$).	Amostra pequena e não foram considerados fatores como tipo de parto, hábitos de vida, alimentação e período que se tornaram obesas.
Schwartz <i>et al</i> (2010) / Transversal.	34 homens e 64 mulheres, sendo 30 dentro da faixa normal de peso, 35 com sobrepeso e 33 obesos.	Investigar se o papel proposto de AGCC e composição da microbiota da obesidade.	Concentrações de AGCC foram maiores no grupo de obesos ($p = 0.024$). Voluntários com sobrepeso apresentaram elevadas taxas de <i>Bacterioides</i> .	Distribuição desigual entre os grupos da amostra.
Filippo <i>et al</i> (2010) / Comparativo.	14 crianças da zona rural e 15 crianças da zona urbana.	Comparar a microbiota intestinal de crianças submetidas a uma dieta ocidental moderna e uma dieta rural.	Crianças com dieta rural apresentaram prevalência de <i>Firmicutes</i> e <i>Bacterioides</i> ($p = 0.001$). Maior teor ácido graxo de cadeia curta ($p = 0.001$).	Amostra pequena e não foi especificado o conteúdo das dietas citadas.
Duncan <i>et al</i> (2006) / Ensaio Clínico	19 pessoas do sexo masculino obesos com idade entre 20 e 57 anos.	Analisar a composição da microbiota intestinal humana a partir de diferentes tipos de dietas.	Nenhuma mudança foi observada nas contagens dos <i>Bacterioides</i> .	Amostra pequena e não especifica a composição das dietas.
Collado <i>et al</i> (2008) / Coorte	18 gestantes com sobrepeso e 36 com peso normal acompanhadas durante 9 meses.	Avaliar a composição da microbiota intestinal durante a gravidez.	Gestantes com sobrepeso apresentaram <i>Staphylococcus</i> e <i>Bacterioides</i> ($p = 0.014$).	Distribuição foi desigual entre os grupos estudados em pequena amostra. História progressiva, hábitos de vida antes da gestação não foram considerados.

A presença das espécies de bactérias nas fezes de 15 crianças saudáveis da zona rural da África (Burkina Faso) foi avaliada por Filippo. A amostra foi composta de nove meninos e seis meninas e 14 crianças de mesma distribuição quanto ao sexo que residiam na área urbana de Florência, Itália, todos na faixa de um a seis anos de idade. As crianças foram submetidas à dieta da sua própria região (chamada de dieta rural e ocidental). Constatou-se que as crianças que consumiram a dieta rural apresentaram fezes com maior número de *Bacterioides* do que *Firmicutes* e elevado teor de ácidos graxos de cadeia curta, enquanto que as crianças que foram submetidas à dieta ocidental tinham fezes com maior prevalência de *Firmicutes* do que de *Bacterioides*, corroborando a hipó-

tese de que a dieta exerce influência na modulação da microbiota intestinal.²¹

Duncan analisou em 19 pessoas obesas masculinas e idades entre 20 e 57 anos a composição da microbiota intestinal humana em diferentes tipos de dieta, não evidenciando mudança significativa nas contagens relativas dos *Bacterioides*. Em contraste, o *Roseburia* spp., *Eubacterium rectale* e bifidobactérias diminuíram à medida que a ingestão de carboidratos diminuiu.²²

Acompanhando 18 gestantes com sobrepeso e 36 com peso normal (de acordo com o IMC pré-gestacional) durante nove meses de gestação, Collado avaliou as diferenças da microbiota intestinal. As mulheres com sobrepeso pré-gestacional apresentaram aumento significativo de *Bacterioides* e *Staphylococcus* em re-

lação àquelas com peso normal. Apuraram aumento proporcional na concentração de *Bacterioides*, *Clostridium* e *Staphylococcus* ao aumento do sobrepeso.²³

Observou-se que os grupos de *Bacterioides* e *Firmicutes* podem influenciar na obesidade. Alguns estudos demonstram maior proporção de *Firmicutes* em relação a *Bacterioides* na microbiota de obesos.^{10,14,17-19} Em contrapartida, Collado encontrou aumento significativo de *Bacterioides*, proporcional ao aumento de peso em gestantes. Schwartz também evidenciou a prevalência de *Bacterioides* em adultos obesos.^{20,23}

Além disso, Fillipo demonstrou que a composição da dieta pode interferir na seleção da microbiota intestinal, prevalecendo *Bacterioides* na dieta rural e *Firmicutes* na dieta urbana. Contudo, Ducan depurou com resultados diferentes do estudo de Fillipo ao concluir que não houve mudança significativa de *Bacterioides* de acordo com o tipo alimentar. Provavelmente, essa diferença se deve ao fato de o primeiro autor abordar amostra composta de crianças de ambos os sexos, enquanto o segundo autor citado aborda voluntários entre 20 e 57 anos somente masculinos. Outra possibilidade dessa divergência pode ser devido a Ducan ter incluído somente obesos em sua amostra e Fillipo não ter determinado alguma restrição quanto ao peso.^{21,22}

Têm sido desenvolvidos novos estudos a fim de descobrir os eventos desencadeadores da obesidade e, também, soluções para esse problema. Como exemplo citam-se os estudos de Clement, os quais estão sendo realizados no *Hospital Pitié Salpêtrière* em Paris (França) e objetivam avaliar a adaptação da microbiota intestinal para a perda de peso e o seu papel específico na restrição energética. Cammarota pretende investigar se o transplante da microbiota fecal de doadores saudáveis magros, em associação à mudança do estilo de vida, é capaz de reduzir a resistência à insulina e tratar síndromes metabólicas.^{24,25}

CONCLUSÃO

A atuação da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade é assunto da atualidade. Alguns estudos afirmam que a composição da microbiota poderia desencadear obesidade, entretanto, outros descrevem que a mesma alteraria o equilíbrio da microbiota intestinal, os dados disponíveis são controversos.

A maioria das pesquisas referidas neste artigo mostra que a prevalência de *Firmicutes* é maior

quando comparada à de *Bacterioides* na microbiota intestinal de obesos. Novos estudos estão em desenvolvimento para elucidar essa relação e possível utilização da microbiota intestinal como alternativa terapêutica para a obesidade.

REFERÊNCIAS

1. Delzenne NM, Cani DC. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:729-34.
2. Silva ST, Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp*. 2013; 28(4):1039-48.
3. Dibaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut Microbiota and its possible relationship with Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(4):460-9.
4. Fandiño J, Benchimol AK, Coutinho WF, Appolinário JC. Cirurgia Bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. *Rev Psiquiatr Rio Grande do Sul*. 2004; 26(1):47-51.
5. Organização Mundial da Saúde. Estatísticas Mundiais de Saúde 2012. [Citado em 2014 fev 18]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/noticia/oms-obesidade-mata-28-milhoes-por-ano>
6. Conde WL, Borges C. O risco de incidência e persistência da obesidade entre adultos brasileiros segundo seu estado nutricional ao final da adolescência. *Rev Bras Epidemiol*. 2011; 14(Sup 1):71-9.
7. Park JS, Seo JH, Youn HS. Gut microbiota and clinical disease: obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutri*. 2013; 16(1):22-7.
8. Nonino-Borges CB, Borges RM, Santos JE. Tratamento clínico da obesidade. *Medicina*. 2006; 39(2):246-52.
9. Rodrigues A. Microbiota intestinal e sua possível relação com a obesidade. *ABESO*. 2011; 53(5):5-7.
10. Bervoets L, Hoorenbeeck KV, Kortleven I, Noten CV, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathogens*. 2013; 5(10):1-10.
11. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013; 34:39-58.
12. Almeida LB, Marinho CB, Souza CS, Cheib VBP. Disbiose intestinal. *Rev Bras Nutr Clin*. 2009; 24(1):58-65.
13. Spezia G, Silva LT, Santos SP, Liberati R, Navarro F. Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade. *Rev Bras Obes Nut Emag*. 2009; 3(15):260-7.
14. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*. 2004; 101(44):15718-23.
15. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011; 121(6):2126-32.
16. De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associa-

- ted with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 299(2):440-8.
17. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci.* 2005; 102(31):11070-5.
 18. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr.* 2010; 104(6):919-29.
 19. Karlsson CLJ, Önnertfalt J, Xu J, Molin G, Ahrné S, Thorngren-Jernneck K. The Microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity.* 2012; 20:2257-61.
 20. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity.* 2010; 18(1):190-5.
 21. Filippo CD, Cavalieri D, Paola MD, Ramazzotti M, Poullet JB, Masart S, *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 Aug 17; 107(33):14691-6.
 22. Duncan SH, Belonguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley G. Reduced Dietary Intake of Carbohydrates by Obese Subjects Results in Decreased Concentrations of Butyrate and Butyrate-Producing Bacteria in Feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(4):1073-8.
 23. Collado MC, Isolauri E, Salminen ES. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nut.* 2008; 88:894-9.
 24. Clement K. Modification of the human intestinal microbiota in massive obesity after bariatric surgery: the role of energy restriction. Hospital Pitié Salpêtrière Paris, França. [Citado em 2014 maio 15]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454232>.
 25. Cammarota G. Fecal microbiota transplantation for the treatment of metabolic syndrome. Catholic University of the Sacred Heart Rome, Itália. [Citado em 2014 maio 15]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02050607>.
-