



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE:
terapêutica nutricional através do uso de probióticos

Ludimyla dos Santos Victor Rodrigues

Orientadora: MsC. Débora Melo Ribeiro

Brasília, 2016

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, podendo acarretar várias implicações à saúde a médio ou a longo prazo. Estudos recentes levantam a hipótese de que a obesidade pode estar relacionada com alterações da microbiota intestinal. Neste sentido, dois filos principais de bactérias (Firmicutes e Bacteroidetes) encontrados no intestino delgado e grosso vêm sendo investigadas. A microbiota intestinal difere em indivíduos magros e obesos e ainda naqueles que mantêm hábitos alimentares diferentes. Há evidências de que as relações entre dieta, inflamação e resistência à insulina são, em parte, mediadas pela composição de bactérias intestinais. Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar a ligação entre a microbiota intestinal e a obesidade. Por essa razão, torna-se importante o estudo de fatores envolvidos no desenvolvimento e progressão da obesidade ainda não completamente conhecidos. Foram realizados estudos de revisão bibliográfica nos bancos de dados: SCIELO, PUBMED, BIREME e CAPES (periódicos indexados), livros acadêmicos, revistas e jornais científicos, publicados desde 2010 até 2014. O presente trabalho tem como objetivo descrever o tratamento da obesidade com o uso terapêutico de probióticos. Foi realizada uma consulta inicial na base de dados EBSCO, PubMed, BIREME, Scielo e LILACS. A pesquisa foi realizada a partir das palavras: obesidade, microbiota intestinal, disbiose e probiótico. Essas palavras são registradas nos descritores Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MESH). Este trabalho observou que os principais microrganismos utilizados nos estudos foram do gênero *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e outros bacilos gram-positivos. Os principais achados estão ligados à capacidade das cepas em reduzir o peso corporal, circunferência da cintura e quadril, tecido adiposo, gordura visceral abdominal e gordura abdominal visceral subcutânea. Publicações recentes evidenciam a relação da microbiota intestinal e a obesidade. Porém, estudos ainda são escassos e heterogêneos quando se trata do tipo de cepa, quantidade a ser administrada, relação simbiótica e o tempo de intervenção, dificultando a formulação de uma recomendação para uma prática profissional. Assim, mais estudos são necessários para determinação da efetividade do uso de probióticos no tratamento da obesidade em humanos, especialmente em longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: obesidade; microbiota intestinal; disbiose e probióticos.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of body fat, can lead to several health implications in the medium to long term. Recent studies raise the possibility that obesity may be related to alterations of the intestinal microbiota. In this regard, two major bacterial phyla (Firmicutes and Bacteroidetes) found in the small and large intestine have been investigated. Intestinal microbiota differs in lean and obese individuals and those who still maintain different eating habits. There is evidence that the relationship between diet, inflammation and insulin resistance are in part mediated by intestinal bacteria composition. Various mechanisms have been proposed to explain the link between obesity and intestinal microbiota. For this reason, it becomes important to study the factors involved in the development and progression of obesity still not completely known. Studies have been conducted a literature review in the databases: SCIELO, PUBMED, BIREME and CAPES (indexed journals), academic books, magazines and scientific journals published from 2010 to 2014. This study aims to describe the treatment of obesity with therapeutic use of probiotics. An initial consultation was held in the database EBSCO, PubMed, BIREME, SciELO and LILACS. The survey was conducted from the words: obesity, intestinal microbiota, dysbiosis and probiotic. These words are recorded in the descriptors of Health Sciences (DeCS) and Medical Subject Headings (MESH). This study noted that the main microorganisms used in the studies were the *Lactobacillus* genus, *Bifidobacterium* and other gram-positive bacilli. The main findings are linked to the ability of the strains to reduce body weight, waist circumference and hip fat, abdominal subcutaneous and visceral fat visceral abdominal fat. Recent publications show the relationship of the gut microbiota and obesity. However, studies are still scarce and heterogeneous when it comes to the type of strain, amount to be administered, symbiotic relationship and the time of intervention, making it difficult to formulate a recommendation for a professional practice. Therefore, further studies are needed to determine the effectiveness of the use of probiotics in the treatment of obesity in humans, especially in the long term.

KEYWORDS: obesity; microbiota; dysbiosis and probiotics.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é definida pelo aumento do índice de massa corporal (IMC), constituindo uma síndrome metabólica de causa multifatorial. Biologicamente, é considerada como sendo o acúmulo de adipócitos nos tecidos, devido ao elevado IMC (BERNHARD et al., 2013).

A doença apresenta etiologia multifatorial que está relacionada a mecanismos biológicos, ambientais e neuropsicológicos. Dentre os determinantes fisiológicos do controle do peso e do apetite, estão incluídos fatores neuronais, endócrinos, adipocitários, intestinais e psicológicos (LANDEIRO, 2011).

Verificou-se que, nos últimos anos, houve um grande aumento da prevalência da obesidade que afeta hoje milhões de pessoas, a nível mundial. Na projeção de Kelly et al., estima-se que os casos de obesidade aumentem de 400 milhões de obesos em 2005, para 700 milhões em 2015 e que continuem a aumentar até 2030 (KELLY, YANG, CHEN, REYNOLDS; HE, 2008). A obesidade está diretamente relacionada com a ingestão de alimentos hipercalóricos e ao estilo de vida sedentária que a sociedade atual adotou. Também está associada às diferentes composições do microbioma intestinal (HARTSTRA, BOUTER, BÄCKHED; NIEUWDORP, 2015).

Recentemente, o Ministério da Saúde divulgou uma pesquisa que revela que pela primeira vez mais da metade da população brasileira (52%) apresentava obesidade ou sobrepeso. O levantamento é da Vigitel e os dados foram coletados em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal no ano de 2012 na população acima de 18 anos de idade (BRASIL, 2013).

A microbiota intestinal está associada com doenças tais como alergias, doenças inflamatórias intestinais, câncer e diabetes, sendo cada vez mais elucidada a sua relação também com doenças cardiovasculares e dislipidemias (HOLMES, et al., 2011; LARSEN, et al., 2010).

A microbiota intestinal constitui um ecossistema onde microrganismos de diferentes espécies participam de ciclos vitais inter-relacionados ou independentes, em um ambiente de grande biodiversidade. Algumas espécies vivem dos produtos gerados pela atividade metabólica das primeiras, e por sua vez beneficiam a proliferação de outras com seus subprodutos (REIG; ANESTO, 2002).

Apesar do grande número de espécies, a prevalência dos gêneros é bastante restrita, sendo estes: *Bacteróides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus*. Existem sítios específicos para adesão das bactérias à mucosa do intestino e esta adesão é determinante para sua colonização (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006). Essas espécies podem ser de dois tipos: as benéficas, como os lactobacilos e as bifidobactérias; e as prejudiciais, como as do gênero Enterobacteriaceae e *Clostridium* ssp (VARAVALLO; THOMÉ; TESHIMA, 2008).

A FAO/WHO caracteriza probióticos como sendo microorganismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Dentre os efeitos benéficos pode-se destacar: alívio dos sintomas causados pela intolerância à lactose, tratamento de diarreias, diminuição do colesterol séricos, aumento da resposta imune e efeitos anticarcinogênicos (FAO, 2002).

É possível notar a grandiosa importância da utilização de probióticos no controle e na reconstrução da microbiota intestinal objetivando-se promover saúde. O principal objetivo da utilização dos probióticos é o de aumentar o número de microorganismos benéficos e suas atividades, como a modulação da inflamação do hospedeiro (SANTOS; VARAVALHO, 2011).

Diante da alta prevalência mundial de obesidade e das elevadas taxas de mortalidade relacionadas ao sobrepeso/obesidade, os efeitos benéficos da modulação da microbiota intestinal a partir da administração de probióticos surge como uma opção terapêutica complementar aos distúrbios metabólicos característicos dessa condição clínica.

Dessa forma, a modulação da microbiota intestinal parece ser uma das vias de controle do excesso de peso e de suas comorbidades, sendo crescente o número de estudos que avaliam os efeitos metabólicos da modulação da microbiota a partir da utilização de probióticos (CANI et al., 2009).

A epidemia mundial de obesidade e suas consequências à saúde indicam que são necessárias medidas de combate e prevenção a serem utilizadas em adição às estratégias vigentes. A investigação da associação entre efeitos anti-obesidade e consumo de probióticos é relativamente recente e estudos em modelos humanos indicam que microorganismos probióticos podem ser utilizado para essa finalidade, no tratamento terapêutico da obesidade.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Descrever, através da revisão de literatura, a relação entre microbiota intestinal e obesidade, ressaltando o efeito terapêutico do uso de probióticos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever a relação da obesidade com a microbiota intestinal.
- Analisar os imunomoduladores (probióticos) utilizados para a manutenção da integridade da microbiota intestinal na obesidade.
- Identificar as principais cepas de microrganismos relacionadas à melhora de parâmetros ligados à obesidade.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão da literatura sobre a relação entre a microbiota intestinal e a obesidade, bem como os efeitos do uso de probióticos no tratamento desta patologia.

Foram adotados como critérios de inclusão homens e mulheres adultos, com idade entre 19 e 70 anos e IMC entre 25 e 40 kg/m^2 .

Foram excluídos artigos não-originais, estudos realizados em animais ou *in vitro*, estudos em gestantes, recém-nascidos, crianças em fases iniciais de desenvolvimento, adolescentes, estudos que aplicavam probióticos a pessoas eutróficas e estudos que não abordavam peso corporal, IMC, circunferência da cintura ou outro parâmetro de adiposidade.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica que analisou os estudos publicados, sobre o tema, entre os anos de 2010 e 2014. Inicialmente, foi realizada uma consulta na base de dados EBSCO (Elton Bryson Stephens Company), PubMed (Public Medline), BIREME (Biblioteca Regional de Medicina), Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). A pesquisa foi realizada a partir das seguintes palavras-chave e associação entre elas: microbiota, obesidade, disbiose e probiótico. Essas palavras são registradas nos descritores Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MESH).

A partir da leitura do título dos artigos, selecionou-se 63 trabalhos. Fez-se então uma segunda seleção a partir da leitura dos resumos, na qual selecionou-se 28 artigos, sendo aqueles que priorizavam os descritores supracitados. Desprezaram-se também os que abordavam outro enfoque que não se enquadravam no tema proposto, bem como aqueles estudos que usaram outros tipos de intervenções que não eram probióticos ou que testaram o uso de probióticos para tratar outra patologia que não a obesidade. Após aplicar os critérios descritos acima, 6 artigos foram utilizados para analisar a relação entre a microbiota intestinal e a obesidade, bem como os efeitos de probióticos no tratamento desta patologia.

Foram selecionados 6 artigos de estudos originais em humanos, publicados entre 2010 e 2014, que analisaram as intervenções com o uso de probióticos sobre marcadores de obesidade em humanos. Todos os estudos selecionados eram do tipo ensaio clínico randomizado com grupo controle e grupo placebo, escritos no idioma inglês e português. Os estudos foram realizadas em

adultos de ambos os sexos (5 estudos, 83,3%) ou apenas em mulheres (1 estudo, 16,7%). Todos os participantes apresentavam excesso de peso, com prevalência de obesidade.

Os microrganismos utilizados para a intervenção das pesquisas foram predominantemente do gênero *Lactobacillus* (100% dos estudos).

4 REVISÃO DA LITERATURA

Os resultados encontrados estão sintetizados na Tabela 1, em ordem cronológica.

4.1 OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica, de causa multifatorial e etiologia relacionada à ingestão alimentar excessiva e pouco saudável, aos fatores genéticos e ambientais, ao estilo de vida como sedentarismo e consumo alimentar, e também à microbiota intestinal (TAPPY, 2004; DIBAISE et al., 2008).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), sobrepeso e obesidade são definidos como um acúmulo excessivo ou anormal de gordura que pode ser prejudicial à saúde. Aproximadamente 3,4 milhões de adultos morrem a cada ano como resultado desse excesso de peso. Além disso, 44% da carga de diabetes, 23% da carga de doenças isquêmicas do coração e entre 7% e 41% de determinados tipos de câncer são atribuídos ao excesso de peso e à obesidade. Foi estimado que, em 2008, aproximadamente 35% da população mundial com mais de 20 anos apresentava sobrepeso e 11% obesidade. Dentre a população infantil, em 2012, mais de 40 milhões de crianças com menos de 5 anos apresentavam excesso de peso (WHO, 2014).

É bem estabelecida a relação da obesidade com as complicações para a saúde. A lista de complicações é longa, destacando-se o diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), as dislipidemias, a apneia do sono, as doenças cardiovasculares e a alta mortalidade. Quanto maior o excesso de peso, maior é a gravidade da doença.

Uma das questões que tem surgido nos últimos anos é a ligação entre a obesidade e a composição e funcionalidade da microbiota intestinal (CLARKE et al., 2012). Processos de disbiose, ou seja, um rompimento no equilíbrio normal entre microbiota intestinal e hospedeiro,

têm sido associados além da obesidade, com estados de subnutrição, doença inflamatória intestinal, desordens neurológicas e câncer (LOZUPONE et al., 2012).

Vários estudos têm mostrado a associação entre a composição da microbiota intestinal e peso corporal e o importante papel desempenhado pela dieta nestas interações (LEY, 2006).

Tabela 1. Estudos que analisaram as intervenções com o uso de probióticos sobre marcadores de obesidade em humanos.

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
1) Kadooka et al., 2010	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.	87 adultos (59 homens e 28 mulheres); IMC entre 24,2 e 30,7 kg/m ² , área de gordura visceral abdominal entre 81,2 e 178,5 cm ² e com idades entre 33 e 66 anos.	Grupo probiótico: 2 porções de 100g ao dia de leite fermentado contendo <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (5 x 10 ¹⁰ UFC/100g); Grupo controle: 2 porções de 100g ao dia de leite fermentado sem <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055; Duração: 12 semanas.	O Grupo probiótico obteve diminuição significativa em áreas de gordura visceral e subcutânea abdominal (média de 4,6%). Outras medidas também foram reduzidas: PC: 1,4%; IMC: 1,5%; Cintura: 1,8%; Quadril: 1,5%. O Grupo controle não obteve diminuições significativas em nenhum dos parâmetros relacionados.
2) Jung et al., 2013	Placebo controlado, randomizado e duplo-cego.	57 voluntários obesos (22 homens e 35 mulheres), com idades entre 19 e 60 anos; IMC de sobrepeso e glicemia em jejum ≥ 100 mg / dL	Ambos os grupos: placebo ou BNR17 (probiótico) foram instruídos a tomar 6 cápsulas (probiótico e placebo) por dia (2 cápsulas 30 minutos antes do café da manhã, almoço e jantar); período de 12 semanas.	Na 12 ^a semana, uma ligeira redução no peso corporal foi observado no grupo BNR17; não foram significativas as alterações de peso entre os grupos. Diminuição da cintura e quadril no grupo BNR17 foi mais acentuada que no grupo de placebo. Apesar de não haver mudança no comportamento ou dieta, apenas com a administração do suplemento de BNR17, houve redução peso e circunferência da cintura e do quadril.

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
3) Kadooka et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado.	210 adultos (105 homens e 105 mulheres), com idades entre 35 e 60 anos, com áreas de gordura visceral entre 80,2 e 187,8 cm ² .	200g/dia de leite fermentado contendo: 10 ⁶ UFC/g de <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055, 10 ⁷ UFC/g de <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 ou 0 UFC/g de <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055; Duração: 12 semanas.	Ausência de alterações na área de gordura subcutânea abdominal; - Redução significativa nas áreas de gordura visceral abdominal do início do estudo às semanas 8 e 12. Outras medidas, incluindo o IMC, circunferências de cintura e quadril, e massa de gordura corporal também diminuíram significativamente na linha de base em 12 semanas, em ambos os grupos. No grupo controle, nenhum destes parâmetros diminuiu significativamente a partir da linha de base. Estes resultados demonstram que o consumo de LG2055 em doses tão baixas como a ordem de 10 ⁸ UFC /g exibiu um efeito redutor significativo na adiposidade abdominal, e sugerem que o consumo constante pode ser necessária para manter o efeito.

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
4) Sharafedinov et al., 2013	Estudo-piloto paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	40 adultos (13 homens e 27 mulheres), com idade entre 30 e 69 anos), Hipertensos e com IMC de 36,3 a 37,7 kg/m ²	25 participantes fizeram a ingestão de 50g/dia de queijo probiótico (<i>Lactobacillus plantarum</i>) TENSIA, aliada a uma dieta hipocalórica. 15 participantes adotaram a mesma dieta hipocalórica, complementada de 50g/dia de queijo sem probiótico. Duração: 3 semanas.	As mudanças no peso corporal (-5,7 x -4,4 kg, p = 0,083) e IMC (-2 x -1,6 kg / m ² , p = 0,031) foram maiores no grupo probiótico do que no grupo controle, ao fim do estudo. Em relação à composição corporal, uma diminuição do teor total de água (p = 0,001) foi encontrada apenas no grupo probiótico, contudo, os dados de água, gordura e massa muscular e relação cintura-quadril não apresentaram diferenças entre os grupos probióticos e controle. Triglicédeos (p = 0,041) foram reduzidos apenas no grupo probiótico. É sugestivo que a dieta hipocalórica suplementada com queijo probiótico pode ajudar a reduzir o IMC e reduzir o risco de síndrome metabólica em pacientes obesos com hipertensão.

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
5) Sanchez et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	125 adultos (48 homens e 77 mulheres) entre 18 e 55 anos, com IMC entre 29 e 41 kg/m ² , sem comorbidades.	<p>Protocolo de intervenção em duas fases: Na fase 1 (período de perda de peso), restrição dietética supervisionada com ou sem probiótico (suplementação LPR). Foi seguido ao longo de 12 semanas.</p> <p>Fase 2 foi (período de manutenção de peso) com supervisão de hábitos alimentares, sem restrições, durante 12 semanas com suplementação LPR ou suplementação placebo foi continuada.</p> <p>2 cápsulas ao dia (30min antes almoço e jantar) de 1,62 x 10⁸ UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724 ou placebo;</p> <p>- fase1: dieta de 500kcal/dia por 12 semanas;</p> <p>- fase2: dieta sem restrição calórica, calculada por nutricionista por 12 semanas.</p>	<p>A perda de peso média em mulheres no grupo LPR foi significativamente mais elevada do que em mulheres no grupo de placebo após as primeiras 12 semanas, ao passo que era semelhante em homens nos dois grupos.</p> <p>As mulheres no grupo LPR continuaram a perder peso corporal e massa de gordura durante o período de manutenção de peso, enquanto que foram observadas alterações opostas no grupo do placebo. Alterações no peso corporal e massa gorda durante o período de manutenção de peso foram semelhantes em homens em ambos os grupos. A perda de peso em mulheres do Grupo LPR foi associada não só com reduções significativas na massa de gordura e concentrações de leptina circulante, mas também com a abundância relativa de bactérias da família Lachnospiraceae, nas fezes.</p>

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
6) Gomes, 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com grupo placebo.	Composto por 43 mulheres adultas com excesso de peso.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo placebo (GP): composto por 22 mulheres com suplementação de 200mg maltodextrina/dia - Grupo suplementado (GS): composto por 21 mulheres com suplementação de 2×10^{10} UFC de probiótico/dia (<i>Lactobacillus acidophilus casei</i>; <i>Lactococcus lactis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum lactis</i>). - Ambos os grupos receberam prescrição dietética normocalórica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Houve redução da adiposidade abdominal e marcadores de risco cardiovascular; - Aumento da atividade de enzimas antioxidantes.

O desenvolvimento da obesidade nos seres humanos pode ser influenciado pelas proporções relativas de dois filos principais de bactérias da flora intestinal, os Bacteroidetes e as Firmicutes, sugerindo que a atividade metabólica destes microbióticos intestinais facilita a extração e a estocagem das calorias ingeridas. Estudos têm observado que a composição da microbiota de indivíduos obesos se diferencia da microbiota de indivíduos eutróficos, especificamente na proporção de Bacteroidetes e Firmicutes, sendo este último presente em maior proporção nos indivíduos obesos (LEY et al., 2006; FRANK et al., 2007).

4.2 MICROBIOTA INTESTINAL

Desde o período de amamentação até a fase de envelhecimento a microbiota intestinal sofre modificações. O leite materno promove a colonização de bifidobactérias, que são inversamente associadas ao ganho de peso e à inflamação (ISOLAURI, 2012). Evidências indicam que o IMC materno pré-gestacional elevado e ganho de peso excessivo durante a gestação estão correlacionados com menor proporção de bifidobactérias em lactentes. Dessa forma, as modificações na microbiota na fase inicial da vida podem resultar em obesidade, a longo prazo (SALMINEN, ISOLAURI, 2008).

A dieta ocidental, caracterizada pelo elevado consumo de gordura e baixo de fibras, é um dos principais fatores que contribuem com a maior proliferação de bactérias patogênicas na microbiota intestinal, processo denominado disbiose intestinal (JUMPERTZ et al., 2011).

A microbiota intestinal saudável e microbiologicamente equilibrada resulta em um desempenho normal das funções fisiológicas do hospedeiro, o que irá assegurar melhoria na qualidade de vida (SAAD, 2006; STEFE et al., 2008).

Os fatores que influenciam a colonização bacteriana do trato gastrointestinal são simultâneos e interagem, de forma que um fator influencia ou altera o efeito do outro. Alguns desses fatores, que regulam a colonização e a estabilidade da microbiota intestinal, são: contaminação ambiental, características genéticas e imunológicas do hospedeiro, uso de antibióticos, aleitamento materno ou não, entre outros (BRANDT et al., 2006; MANZONI et al., 2008).

Estima-se que cerca de 400 espécies de bactérias, separadas em duas categorias, habitem o trato gastrointestinal humano: as que são consideradas benéficas, probióticas, como por exemplo, as *Bifidobactérias* e *Lactobacilos* e as que são consideradas prejudiciais, nocivas, como por exemplo, as *Enterobacteriaceae* e *Clostridium ssp* (FRIEDMAN, 2005; VARAVALLO et al., 2008). Por regiões do corpo, o intestino grosso é a que contém o maior número de microrganismos residentes, em decorrência da umidade e dos nutrientes disponíveis (TORTORA et al., 2005; MURRAY et al., 2006). O estômago, devido ao ácido clorídrico produzido, o esôfago, em virtude do rápido movimento dos alimentos, têm relativamente poucos microrganismos (MIMS et al., 2005; TORTORA et al., 2005).

Pela complexa composição bacteriana e diversas funções desempenhadas, a microbiota intestinal pode ser considerada como um “órgão exteriorizado” o que contribui para o equilíbrio do nosso organismo, com funções amplamente diversificadas. As funções biológicas controladas pela microbiota intestinal estão relacionadas com a eficácia de absorção de energia pela bactéria, da energia ingerida pelo hospedeiro, porém não digerida (compostos alimentares que não sofrem digestão no trato intestinal superior humano, como os polissacarídeos) e que constitui a principal fonte de nutrientes para essas bactérias intestinais. Parte destes polissacarídeos pode ser transformada em substâncias, tais como açúcares e ácidos graxos de cadeia curta, que fornecem substrato energético que pode ser utilizado pelas bactérias ou hospedeiro. 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 (DELZENNE; CANI, 2007).

O equilíbrio do habitat intestinal e a estabilidade da microbiota é um processo ativamente mantido através das inter-relações das bactérias entre si e entre estas e o hospedeiro. O reconhecimento acerca da importância da microbiota intestinal para a saúde do indivíduo tem levado à elaboração de estratégias para manipular as populações bacterianas (BRANDT et al., 2006), sendo que o interesse por probióticos aumenta a partir da possibilidade de se modular beneficemente a microbiota intestinal, no sentido de diminuir bactérias associadas à doenças colônicas (BEDANI e ROSSI, 2009).

Estudos recentes demonstraram que a microbiota intestinal está relacionada com o desenvolvimento da obesidade, devido à sua capacidade de modificar a regulação e armazenamento de energia obtida a partir dos nutrientes (DIBAISE et al., 2008). A microbiota é capaz de extrair energia adicional a partir da energia dos alimentos não digeridos (TURNBAUGH et al., 2006) e regular o armazenamento de massa gorda (BÄCKHED et al., 2004). Além disso, a microbiota pode afetar a adiposidade através da sua influência no metabolismo do hospedeiro (LEY, 2010).

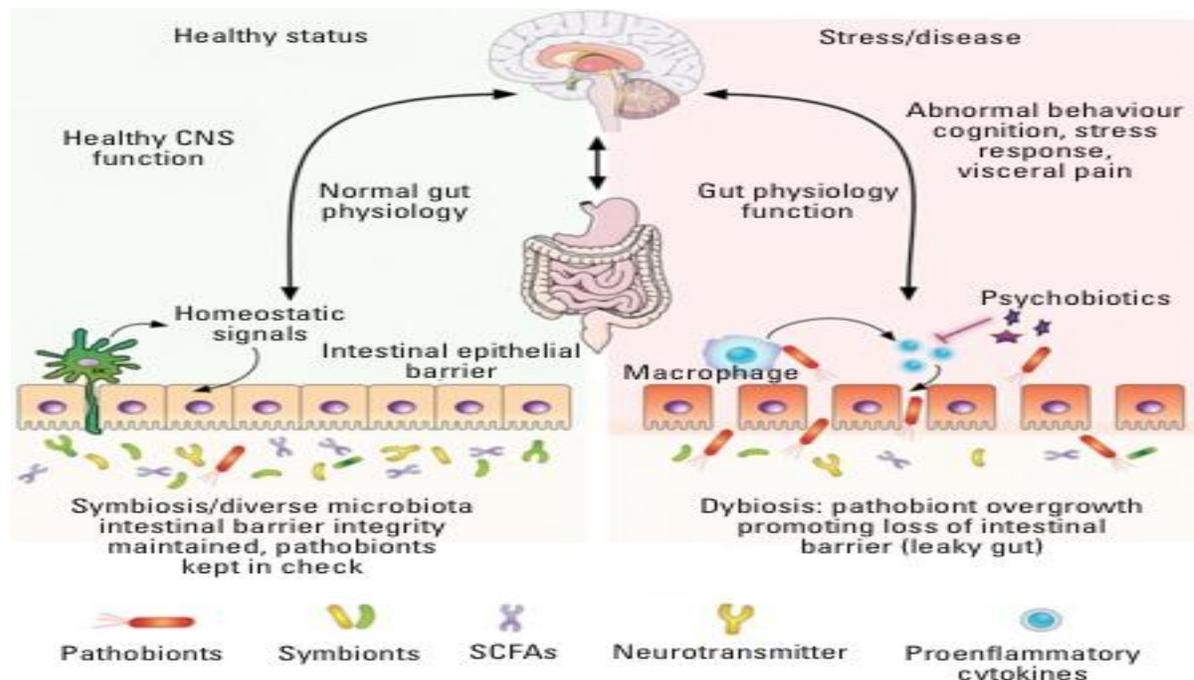
A microbiota de um indivíduo obeso tem uma maior proporção de Firmicutes e, correspondentemente, uma menor *de Bacteroidetes*, sendo que esta relação ficou normalizada em indivíduos após a perda de peso (AGGARWAL et al., 2014; KARLSSON et al., 2013). Estas mudanças foram independentes da dieta, mas proporcionais à quantidade de peso perdido. Foi também comprovado que não foi apenas um membro dos *Firmicutes* ou *Bacteroidetes* que diminuiu ou aumentou, mas sim um grande grupo de bactérias. Já havia sido demonstrado em vários estudos que estes dois grupos dominavam a microbiota, mantendo uma estabilidade interindividual notável ao longo do tempo (AGGARWAL et al., 2014).

As Bacteroidetes e Firmicutes são bactérias encontradas no intestino delgado e grosso, especificamente no cólon. A maioria das Firmicutes possuem uma parede celular e deste modo, ao contrário das Bacteroidetes que são gram-negativas, estas são gram-positivas (PISTELLI e COSTA, 2010).

4.3 DISBIOSE

Trata-se de uma desordem na microbiota caracterizada por um desajuste da colonização bacteriana, onde ocorre o predomínio de bactérias nocivas sobre as benéficas (MEIRELLES; AZEVEDO, 2007; SANTOS, 2010). Processos de disbiose, ou seja, um rompimento no equilíbrio normal entre microbiota intestinal e hospedeiro, têm sido associados além da obesidade, com estados de subnutrição, doença inflamatória intestinal, desordens neurológicas e câncer (LOZUPONE et al., 2012), como demonstra a Figura 1 (CARABOTTI, 2015).

Figura 1: Microbiota intestinal saudável x Disbiose intestinal



Fonte: CARABOTTI, 2015.

A disbiose intestinal pode proporcionar a multiplicação de bactérias patogênicas e consequentemente a produção de toxinas metabólicas. Em outras palavras, quando esta microbiota é abalada por algum desequilíbrio, o organismo fica propício ao crescimento de fungos, bactérias e outros patógenos, esses microrganismos produzem toxinas que são absorvidas pela corrente sanguínea, induzindo processos inflamatórios (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

Dentre as principais causas da disbiose, está o uso indiscriminado e irracional de fármacos, sobretudo os antibióticos. Sabe-se que o uso de antibióticos de amplo espectro como, ampicilina, amoxicilina, cefalosporina e clindamicina causam consequências devastadoras no equilíbrio da microbiota, principalmente sobre as bactérias benéficas, promovendo diarreia em até 20% dos pacientes (ANTUNES et al., 2007).

O consumo excessivo de alimentos processados, a excessiva exposição a toxinas ambientais, as doenças consumptivas, como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida

(AIDS), as disfunções hepatopancreáticas, o estresse e a diverticulose também podem levar ao surgimento da disbiose. Outros fatores que podem ser citados como causas são: a idade, o tempo de trânsito e pH intestinal, a disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro (SANTOS, 2010).

As bactérias do trato gastrointestinal utilizam material fermentável como substrato energético, tais como as fibras. Dessa forma, uma baixa na disponibilidade desse material ocasiona uma diminuição das bactérias benéficas e, conseqüentemente, afeta o equilíbrio intestinal, deixando-o suscetível a agentes patógenos (ALMEIDA et al., 2009; SANTOS, 2010).

4.4 PROBIÓTICOS

De acordo com a OMS, probióticos são microorganismos vivos que, quando consumidos em quantidade adequada, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Devem ser seguros, caracterizados funcionalmente, e sua eficácia deve ser comprovada em humanos. Para o uso em produtos alimentícios, os probióticos devem ser capazes de sobreviver à passagem pelo trato gastrointestinal e proliferar no intestino (FAO WHO, 2014).

A definição de probióticos sugere que a segurança e a eficácia destes produtos devem ser demonstradas para cada cepa e cada produto. Cepas selecionadas, principalmente pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, são cada vez mais utilizadas como probióticos (PANT et al., 2007; BADARÓ et al. 2008).

Ao longo da história da humanidade, microorganismos probióticos têm feito parte da alimentação humana na forma de produtos fermentados em todo o mundo. A influência deste consumo em funções fisiológicas é cada vez mais documentada, com crescente interesse pelo seu possível efeito anti-obesidade (ARORA, 2012).

Os lactobacilos são bactérias gram-positivas e anaeróbicas facultativas, predominantes no intestino delgado. Entre suas espécies pode-se citar os *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* (OMGE, 2012). Os lactobacilos inibem a proliferação de microrganismos não benéficos, pela competição com locais de ligação e nutrientes e produzem ácidos orgânicos, que reduzem o pH intestinal, retardando o crescimento de bactérias patogênicas. As bifidobactérias são anaeróbicas ou anaeróbicas estritas, normalmente

predominantes no intestino grosso, e têm papel benéfico nos quadros de diarreia (PARK et al., 2007).

Parte dos mecanismos de ação que explicam os efeitos benéficos dos probióticos são desconhecidos, mas podem envolver a modificação do pH intestinal, a produção de compostos antimicrobianos, competição com patógenos, nutrientes e fatores de crescimento, estímulo de células imunomoduladoras e produção de lactase (PARVEZ et al., 2006).

A interação entre os microrganismos e o hospedeiro pode ocorrer a partir da adesão à mucosa e células epiteliais, o que estimula a secreção de muco e a produção de mucina, reforçando a barreira intestinal (COLLADO et al., 2009). A partir da sua ligação com receptores dos agentes patogênicos nos enterócitos, os probióticos, podem competitivamente inibir a adesão de agentes patogênicos como *Salmonella spp*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides vulgatus* e *Clostridium difficile* (GUEIMONDE et al., 2006; COLLADO et al., 2007).

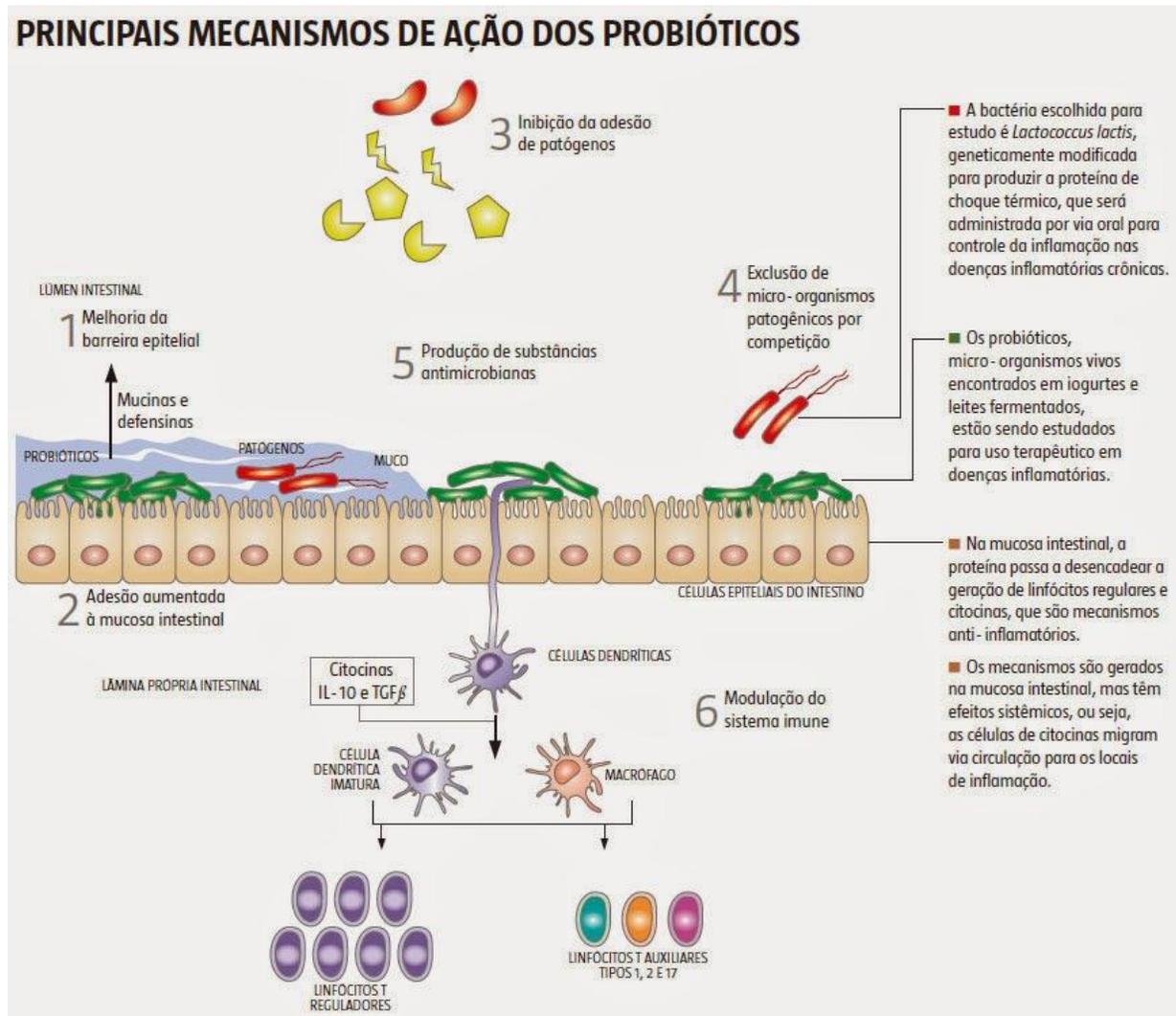
As administrações de lactobacilos e bifidobactérias são seguras, amplamente utilizadas, e bem toleráveis, uma vez que os mesmos são habitantes da microbiota normal e apresentam baixo potencial patogênico (SALMINEN et al., 2006). Considerando a influência dos estresses oxidativo e inflamatório no desenvolvimento da obesidade e doenças cardiovasculares, e que os estudos com probióticos em humanos que avaliaram o potencial antioxidante e antiinflamatório ainda são escassos, é fundamental que ocorra a investigação de sua suplementação em indivíduos com excesso de peso.

Dentre os efeitos observados pode-se citar a estabilização da microbiota intestinal após o uso de antibióticos; resistência gastrintestinal à colonização por patógenos; digestão da lactose; estimulação do sistema imune; alívio da constipação; aumento da absorção de minerais e produção de vitaminas; diminuição das concentrações de colesterol, efeitos anti-hipertensivos, além de inibir a mutagenicidade (KAUR, CHOPRA, SAINI, 2002; TUOHY et al., 2003). Os produtos lácteos bioterapêuticos surgem como nova estratégia na promoção da saúde, pois promovem a manutenção da microbiota intestinal benéfica e reduzem a adesão, o crescimento e a translocação de patógenos (LU, WALKER, 2001).

Os probióticos já se consideram benéficos para a saúde, no entanto os seus mecanismos de ação ainda não estão esclarecidos. Os potenciais mecanismos de ação, como demonstra a

Figura 2 (ALMEIDA, 2009), passam pela modulação da absorção de energia, microbioma intestinal e barreira mucosa do intestino e imunomodulação (BARZ et al., 2015).

Figura 2. Mecanismo de ação dos probióticos.



Fonte: ALMEIDA, 2009.

4.5 EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Nos últimos anos observou-se um grande aumento em publicações relacionadas ao uso de probióticos em diversas áreas da saúde. A ligação entre excesso de peso e os desequilíbrios na microbiota intestinal tem tido especial destaque, com potencial uso de probióticos no tratamento da obesidade. A presente revisão sistemática da literatura possibilitou o reconhecimento dos principais microrganismos que vêm sendo estudados para o tratamento do excesso de peso em humanos. Os principais achados estão relacionados à capacidade de algumas cepas em reduzir o peso corporal e medidas antropométricas de circunferência da cintura e quadril, bem como medidas de composição corporal de massa magra, gordura visceral abdominal e gordura subcutânea abdominal (Tabela 1).

No estudo de Kadooka et al., (2010) foi observada a diminuição significativa de gordura visceral e subcutânea, no peso corporal, IMC, circunferência da cintura e do quadril em adultos com IMC entre 24,2 e 30,7 kg/m² que receberam 10 x 10⁹ UFC/dia de *Lactobacillus gasseri* em leite fermentado por 12 semanas, comparando com indivíduos que receberam apenas leite fermentado. A mesma equipe de pesquisadores observou que os mesmos efeitos, com exceção da gordura subcutânea, podem ser obtidos com dose de 10⁶ x 10⁷ UFC/dia de *Lactobacillus gasseri* por 12 semanas (KADOOKA et al., 2013).

Ejtahed et al. (2012), em estudo feito com diabéticos com IMC de sobrepeso, verificaram que o grupo Grupo probiótico (consumo de 300g/d de iogurte probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus e bifidobactérias*) apresentou efeitos benéficos em relação ao Grupo Controle (consumo de 300 g/d de iogurte convencional), tais como redução da glicose basal e hemoglobina glicada, maior atividade da superóxido dismutase e glutatona peroxidase de eritrócitos e do estado antioxidante total, diminuição da concentração sérica de malondialdeído, melhorou glicemia de jejum e o status antioxidante em pacientes diabéticos tipo 2. Estes resultados sugerem que o iogurte probiótico é um agente promissor para controle da diabetes.

Em 2013, os resultados de um estudo realizado por Jung et al., identificaram que na 12^a semana da intervenção, houve uma ligeira redução no peso corporal no grupo BNR17 (Grupo Probiótico). Não foram significativas as alterações de peso entre os grupos. Porém, ficou constatada que a diminuição da circunferência da cintura e do quadril no grupo BNR17 foi mais

acentuada que no grupo de placebo. Apesar de não haver mudança no comportamento ou dieta, apenas com a administração do suplemento de BNR17, houve redução de peso e circunferência da cintura e do quadril.

Nos estudos de Sharafedinov et al., (2013), foi realizada a intervenção em adultos hipertensos e com obesidade grau II, por um período de 3 semanas. Foram divididos em: grupo queijo probiótico (50g/dia) aliada a dieta hipocalórica e grupo queijo sem probiótico (50g/dia), com a mesma dieta. Ao término dos estudos, ficaram constatadas que as mudanças no peso corporal (-5,7 x -4.4 kg, $p = 0,083$) e IMC (-2 x -1.6 kg/m², $p = 0,031$) foram maiores no grupo probiótico do que no grupo de controle. Em relação à composição corporal, uma diminuição do teor total de água ($p = 0,001$) foi encontrada apenas no grupo probiótico, contudo, os dados de água, gordura e massa muscular e relação cintura-quadril não apresentaram diferenças entre os grupos probióticos e controle. Os triglicérides ($p = 0,041$) foram reduzidas apenas no grupo probiótico. É sugestivo que, a dieta hipocalórica suplementada com queijo probiótico pode ajudar a reduzir o IMC e reduzir o risco de síndrome metabólica em pacientes obesos com hipertensão.

Nas análises de Sanchez et al. (2014), foi utilizado um protocolo de intervenção em duas fases: Na fase 1 (período de perda de peso), restrição dietética supervisionada com ou sem probiótico LPR (*Lactobacillus rhamnosus*). Na fase 2 (período de manutenção de peso) houve a supervisão de hábitos alimentares, sem restrições, com suplementação de probiótico LPR (*Lactobacillus rhamnosus*) ou suplementação placebo. A perda de peso média em mulheres no grupo LPR foi significativamente mais elevada do que em mulheres no grupo de placebo, após as primeiras 12 semanas, ao passo que era semelhante em homens nos dois grupos. As mulheres no grupo LPR continuaram a perder peso corporal e massa de gordura durante o período de manutenção de peso, enquanto que foram observadas alterações opostas no grupo do placebo. Alterações no peso corporal e massa gorda durante o período de manutenção de peso foram semelhantes em homens em ambos os grupos. A perda de peso em mulheres do Grupo LPR foi associada não só com reduções significativas na massa de gordura e concentrações de leptina circulante, mas também com a abundância relativa de bactérias da família *Lachnospiraceae*, nas fezes.

Um estudo randomizado, controlado e duplo-cego, com duração de 8 semanas, foi realizado com 43 mulheres adultas com excesso de peso randomizadas em grupo placebo (GP

n=22), utilizando: 200mg de maltodextrina/dia e grupo suplementado (GS n=21), utilizando: 2×10^{10} UFC de probióticos por dia (*Lactobacillus acidophilus casei*; *Bifidobacterium Bifidum e Lactis*). O autor observou que o grupo com suplementação de probiótico obteve diminuição da circunferência da cintura, massa adiposa e marcadores de risco cardiovascular (LDL) e aumento da atividade de enzimas antioxidantes (GOMES, 2014).

5 CONCLUSÃO

Evidências atuais em humanos deixam claro que de fato existe uma relação entre a manipulação da microbiota intestinal e obesidade. Porém, as evidências são escassas e devido à heterogeneidade entre os estudos, tanto no que diz respeito às cepas utilizadas, quanto às doses, formas de administração, tempo de intervenção e características da população em estudo, os resultados ainda são controversos, dificultando a formulação de recomendações a serem adotadas na prática profissional.

Até o momento, os microrganismos que apresentaram efeitos mais consistentes no tratamento de variáveis relacionadas à obesidade foram *Lactobacillus gasseri* SBT2055, utilizado em leite fermentado (200g ao dia), com doses a partir de 10^6 UFC/g e *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724, administrado na forma de cápsulas com $1,62 \times 10^8$ UFC, duas vezes ao dia. Com base nessas informações, mais estudos são necessários para determinar relações simbióticas quantitativas e intervenções em longo prazo em humanos para saber se há uma real potencialização dos efeitos benéficos encontrados no tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. B.; MARINHO, C. B.; SOUZA, C. S.; CHEIB, V. B. P. Disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. São Paulo, v. 24, n. 1, p. 58-65, dez. 2009.

ANDREASEN, AS.; LARSEN, N.; PEDERSEN-SKOVSGAARD, T.; BERG, RM.; MOLLER, K.; SVENDSEN, KD. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n.12, p, 1831-1838, 2011.

ANTUNES, A. E. C.; SILVA, E. R. A.; MARASCA, E. T. G.; MORENO, I.; LERAYER, A. L. S. Probióticos: agentes promotores de saúde. Nutrire: **Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**. v. 32, n. 3, p. 103-122, 2007.

ASEMI, Z.; ZARE, Z.; SHAKERI, H.; SABIHI, S.; ESMAILLADEH, A. Effect of Multispecies Probiotic Supplements on Metabolic Profiles, hs-CRP, and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes. **Annals of Nutrition and Metabolism**. v. 63, n. 1-2, p. 1-9, 2013.

ARORA, T.; ANASTASOVSKA, J.; GIBSON, G; TUOHY, K.; SHARMA, R.; BELL, J. Effect of *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 supplementation on the progression of obesity in diet- induced obese mice. **British Journal of Nutrition**, v. 108, p. 1382–1389, 2012.

BACKHED, F.; DING, H.; WANG, T.; HOOPER, LV.; KOH, GY.; NAGY, A. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n 44, p. 15718-15723, 2004.

BADARÓ, A. C. L.; GUTTIERRES, A. P. M.; REZENDE, A. C. V.; STRINGHETA, P. C. Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde humana – Parte 1. **Revista Digital de Nutrição**. v. 2, n. 3, p. 1-29, 2008.

BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Microbiota Intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. **Jornal Português de Gastreenterologia**. v. 16, n. 1, p. 19-28, 2009.

BERNHARD, F. et al. Functional relevance of genes implicated by obesity genome-wide association study signals for human adipocyte biology. **Diabetologia**. v. 56, p. 311, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC n. 323 de 10 de novembro de 2003**. Aprova o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro de medicamentos probióticos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisalegis/resol/2003/rdc/323_03rdc.htm>. Acesso em: 29 set. 2015.

BARZ, M.; LE, ANHÊ, F. F., VARIN, T. V.; DESJARDINS, Y., LEVY, E.; ROY, D.; URDACI,

- M. C. **Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders.** p. 291–303, 2015.
- BAZZOCCHI, G. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. **Dig Liver Dis.** v. 34 n. 2, p 48-53, 2002. BORONI, M. A. P. et al . Gut microbiota and the development of obesity. **Nutricion Hospitalaria,** Madrid, v. 27, n. 5, out 2012.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Caderno de atenção básica: Obesidade.** nº12. Brasília, 2006. BRASIL. Ministério da saúde. Vigitel Brasil 2013: **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico-Brasília,** 2013.
- BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações sobre o câncer de cólon. **Jornal Português de Gastreenterologia,** Lisboa, v. 16, p. 19-28, 2009.
- BERNHARD, F. et al. Functional relevance of genes implicated by obesity genome-wide association study signals for human adipocyte biology. **Diabetologia.** v. 56, p. 311, 2013. (errata)
- BRANDT, K. G.; SAMPAIO, M. M. S. C.; MIUKI, C. J. Importância da microflora intestinal. **Pediatria.** São Paulo, v. 28, p. 117-127, 2006.
- BÚRIGO, T.; FAGUNDES, R. L. M.; TRINDADE, E. B. S. M.; VASCONCELOS, H. C. F. F. Efeito bifidogênico do frutooligossacarídeo na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia hematológica. **Revista de Nutrição.** v. 20, n. 5, p. 491-497, 2007.
- CALLE, E.E.; THUN, M. J.; PETRELLI, J. M.; RODRIGUES, C.; HEATH, J. R. C. W. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. **The New England journal of medicine.** v. 341, p. 1097-1105, 1999.
- CARABOTTI, M.; SCIROCCO, A.; MASELLI, M. A.; SEVERI, C. **Annals Gastroenterologia.** v. 28, n. 2, p. 203–209. 2015.
- CANI, P.D.; DELZENNE, N. M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. **Current Pharmaceutical Design .** v. 15, n.13, p. 1546-58, 2009.
- COLLADO, M. C.; MERILUOTO, J.; SALMINEN, S. Development of new probiotics by strains combination: Is it possible to improve the adhesion to intestinal mucus?. **Journal of Dairy Science,** v. 90, n. 6, p. 2710-2716, 2007.
- COLLADO, M. C.; MERILUOTO, J.; SALMINEN, S. In vitro analysis of probiotic strains combinations to inhibit pathogen adhesion to human intestinal mucus. **Food Research International.** Essex, v. 40, n. 5, p. 629-636, 2007.

CHEN, J. J.; WANG, R.; LI, X. F.; WANG, R. L. Bifidobacterium longum supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal Reg I gene expression. **Experimental Biology and Medicine**. v. 236, n. 7, p. 823-31, 2011.

CLARKE, S. F., MURPHY, E. F., et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: New insights. **Gut Microbes**, v. 3, n 3, p. 186–202, 2012.

DELZENNE, N.M.; NEYRINCK, A.M.; CANI, P. D. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. **Microbial Cell Factories**. n.10, p. 1-10, 2011.

DEWULF, E. M.; CANI, P. D.; NEYRINCK, A. M.; POSSEMIERS, S.; HOLLE, A. V.; MUCCIOLI, G.G. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 22, n. 8, p. 712-722, 2011.

DIBAISE, J.K. et al. Gut Microbiota and Its Possible Relationship With Obesity. **Mayo Clinic Proceedings**. v. 83, n. 4, p. 460-469, 2008.

DRUART, C., ALLIGIER, M.; SALAZAR, N., NEYRINCK, A. M.; DELZENNE, N. M. Modulation of the Gut Microbiota by Nutrients with Prebiotic and Probiotic Properties. **Advances in Nutrition**, v.5, n. 5, p. 624S–633S, 2014.

EJTAHED, H.S.; MOHTADI-NIA, J.; HOMAYOUNI-RAD, A.; NIAFAR, M.; ASGHARI-JAFARABADI, M.; MOFID, V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. **Nutrition**. v. 28, n. 5, p. 539-543, 2012.

ESLAMPARAST, T.; ZAMANI, F.; HEKMATDOOST, A.; SHARAFKHAH, M.; EGHTEHAD, S.; MALEKZADEH, R. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. **British Journal of Nutrition**. v. 112, n. 3, p. 438- 45, 2014.

FAITH, J.J.; GURUGE, J.L.; CHARBONNEAU, M.; SUBRAMANIAN, S.; SEEDORF, H.; GOODMAN, A. L. The long-term stability of the human gut microbiota. **Science**. v. 341, p. 6141, 2013.

FAO WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002.
Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2016.

FAO, WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria.
Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>>.
Acesso em: 22 mar. 2016.

FAO, WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001.

Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

FRANK, D. N.; STAMAND, A. L.; FELDMAN, R. A.; BOEDEKER, E. C.; HARPAZ, N.; PACE, N. R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. Washington, v. 14, n. 34, p. 13780–13785, 2007.

FRIEDMAN, N.; VARDI, S.; RONEN, M.; ALON, U.; STAVANS, J. Precise temporal modulation in the response of the SOS DNA repair network in individual bacteria. **PLoS Biology**. v. 3, n. 7, e238, 2005.

GIONCHETTI, P.; RIZZELLO, F.; MORSELLI, C.; POGGIOLI, G.; TAMBASCO, R.; CALABRESE, C.; BRIGIDI, P.; VITALI, B.; STRAFORINI, G.; CAMPIERI, M. High- dose probiotics for the treatment of active pouchitis. **Diseases of the Colon and Rectum**. Philadelphia, v. 50, n. 12, p. 2075–2084, 2007.

GOEL, A., GUPTA, M. AND AGGARWAL, R. Gut microbiota and liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v. 29, p. 1139–1148, 2014.

GOMES, A. C. Efeito da terapia complementar com probióticos sobre a composição corporal e a atividade das enzimas antioxidantes de mulheres com excesso de peso. **Sistema de Bibliotecas UFG**. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

GUEIMONDE, M.; JALONEN, L.; HE, F.; HIRAMATSU, M.; SALMINEN, S. Adhesion and competitive inhibition and displacement of human enteropathogens by selected lactobacilli. **Food Research International**. Essex, v. 39, n. 4, p. 467-471, 2006.

HARTSTRA, A. V.; BOUTER, K. E. C.; BÄCKHED, F.; NIEUWDORP, M. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**. v. 38, n.1, p. 159-165, 2015.

HESS, J. R.; BIRKETT AM, T. W.; SLAVIN, J. L. Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women. **Appetite**. v. 56, n.1, p. 128- 34, 2011.

HOLMES, E.; LI, J. V.; ATHANASIOU, T.; ASHRAFIAN, H.; NICHOLSON, J. K. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. **Trends in Microbiology**. Cambridge, v. 19, n. 7, p. 349-359, 2011.

ISOLAURI, E. Development of healthy gut microbiota early in life. **Journal of Paediatrics and Child Health**. Melbourne, v. 48, n. 3, 2012.

JONES, M. L.; MARTONI, C. J.; TAMBER, S.; PARENT, M.; PRAKASH, S. Evaluation of

safety and tolerance of microencapsulated *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 in a yogurt formulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Food and Chemical Toxicology** . v. 50, n. 6, p. 2216- 2223, 2012.

JUMPERTZ, R.; LE, D. S.; TURNBAUGH, P. J.; TRINIDAD, C.; BOGARDUS, C.; GORDON, J. I.; KRAKOFF, J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**. Bethesda, v. 94, n. 1, p. 58-65, 2011.

JUNG, S. P.; LEE, K. M.; KANG, J. H.; YUN, S. I.; PARK, H.O.; MOON. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on Overweight and Obese Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. **The Korean Journal Family Medicine**. v. 34, p. 80-89, 2013.

KADOOKA, Y.; SATO, M.; OGAWA, A.; MIYOSHI, UENISHI, H.; OGAWA, H. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. **British Journal of Nutrition**. v. 110, p. 1696–1703, 2013.

KAUR, I.P.; CHOPRA, K.; SAINI, A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v.15, p.1-9, 2002.

KELLY, T.; YANG, W.; CHEN, C-S.; REYNOLDS, K.; HE, J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity**. v. 32, p. 1431–1437, 2008.

LANDEIRO, F. M.; QUARANTINI, L. C. Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. v. 10, n. 3, 2011.

LARSEN, N.; VOGENSEN, F. K.; VAN DEN BERG F. W.;NIELSEN, D. S.; ANDREASEN, A. S.; PEDERSEN, B. K.; AL-SOUD, W. A.; SORENSEN, S. J.; HANSEN, L. H.; JAKOBSEN, M. Gut Microbiota in human adults with Type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. **PLoS One**, San Francisco, v. 5, n. 2, 2010.

LEBER, B.; TRIPOLT, N. J.; BLATTL, D.; EDER, M.; WASCHER, T. C.; PIEBER, T. R. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. **European Journal of Clinical Nutrition** . v. 66, n.10, p. 1110-1115, 2012.

LEE, S.J.; BOSE, S.; SEO, J.G.; CHUNG, Y. S.; LIM, C. Y.; KIM, H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. **Clinical Nutrition**. p.: 1-9, 2014.

LEY, R. E.; TURNBAUGH, P. J.; KLEIN, S.; GORDON, J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature London**, v. 444, n. 7114, p. 1022-1023, 2006.

LIN, H. V.; FRASSETTO, A.; KOWALIK, E. J. JR.; NAWROCKI, A. R.; LU, M. M.;

KOSINSKI, J. R. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. **PLoS One**. v. 7, n.4, e35240, 2012.

LOZUPONE, C. A.; STOMBAUGH, J. I.; GORDON, J.; JANSSON, J. K.; KNIGHT, R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**. v. 489, n.7415, p. 220–230, 2012.

LU, L.; WALKER, W. A. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.73, n 6, 2001.

MANZONI, M. S. J.; CAVALLINI, D. C. U.; ROSSI, E. A. Efeitos do consumo de probióticos nos lipídeos sanguíneos. **Revista Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 19, n. 3, p. 351-360, 2008.

MEIRELLES, P. C.; AZEVEDO, J. S. A. Influência do uso de iogurtes adicionados com probióticos na disbiose intestinal em paciente do sexo feminino avaliada em consultório nutricional – relato de caso. **XVI Congresso de Iniciação Científica**. 2010. Disponível em: <http://www2.ufpel.edu.br/cic/2007/cd/pdf/CS/CS_02003.pdf>. Acesso em: 12 de maio de 2016.

MIMS, M.R.; LI, Y.; SHAHBAZIA, A.; SHIRLEY, V.; IBRAHIM, S. A.; MORRIS, A. Lactic acid production from cheese whey by immobilized bacteria. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. Spring. v. 121-124, p. 29-40, 2005.

MOROTI, C.; SOUZA, M. L. F.; REZENDE C; M.; CAVALLINI, D. C.; SIVIERI, K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. **Lipids Health Dis** .v. 11, p. 29, 2012.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**, 5. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2006.

NEYRINCK, A. M.; POSSEMIERS, S.; DRUART, C.; VAN DE WIELE, T.; DE BACKER, F.; CANI, P. D. Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides/Prevotella in diet-induced obese mice. **PLoS One**. v. 6, n.6, e 20944, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020944>>. Acesso em 08 out 2015.

OMAR, J. M.; CHAN Y-M.; JONES, M. L.; PRAKASH, S.; JONES, P. J. H. *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus amylovorus* as probiotics alter body adiposity and gut microflora in healthy persons. **Journal of Functional Foods**. v. 5, n. , p. 116–123, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA (OMGE). **Guias práticos: Probióticos e Prebióticos**, 2011. Disponível em < [http:// www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/ Probiotics_FINAL_pt_2012.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_pt_2012.pdf)> Acesso em: 20 jun. 2016.

PANT, N.; MARCOTTE, H.; BRÜSSOW, H.; SVENSSON, L.; HAMMARSTRÖM, L. Effective prophylaxis against rotavirus diarrhea using a combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and antibodies. **Microbiology**. Edinburgh, v. 7, n. 86, p. 1-9, 2007.

PARVEZ, S.; MALIK, K. A.; AH KANG, S.; KIM, H. Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. **Journal of Applied Microbiology**. Oxford, v. 100, n. 6, p. 1171-1185, 2006.

PISTELLI, G. C.; COSTA, C. E. M. Bactérias intestinais e obesidade. **Revista Saúde e Pesquisa**. São Paulo, v. 3, n. 1, p. 115-116, 2010.

PRAKASH, S.; RODES, L.; COUSSA-CHARLEY, M.; TOMARO-DUCHESNEAU, C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. **Biologics: Targets and Therapy**. v. 5:, p. 71-86, 2011.

REIG, A. L. L. C.; ANESTO, J. B. Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. **Revista Cubana Alimentação e Nutrição**. v. 16, n. 1, p. 63-8, 2002.

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

SALMINEN, S.; ISOLAURI, E. Opportunities for improving the health and nutrition of the human infant by probiotics. **Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program**, v. 62, n. 1, p. 223-233, 2008.

SANZ, Y.; RASTMANESH, R.; AGOSTONI, C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? **Pharmacology Research**. v. 69, n.1, p. 144-155, 2013.

SANCHEZ, M.; DARIMONT, C.; DRAPEAU, V.; EMADY-AZAR, S.; LEPAGE, M.; REZZONICO. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. **British Journal of Nutrition**. v. 111, p. 1507–1519, 2014.

SHARAFEDTINOV, K. K.; PLOTNIKOVA, O. A.; ALEXEEVA, R. I.; SENTSOVA, T. B.; SONGISEPPE.; STSEPETOVAJ; SMIDTI; MIKELSAARM.. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients - a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. **Nutrition Journal**. v. 12, p. 138, 2013.

STEFE, C. A.; ALVES, M. A. R.; RIBEIRO, R. L. Probióticos, Prebióticos e Simbióticos – Artigo de Revisão. **Saúde & Ambiente em Revista**, Duque de Caxias, v. 3, n. 1, p. 16-33, 2008.

STSEPETOVA J, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients--a randomized double-blind placebo- controlled pilot study. **Nutrition Journal**. v. 12, p. 138, 2013.

SILVA, S.T; SANTOS, C.A ; BRESSAN, J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and

modulation by prebiotics and probiotics. **Nutricion Hospitalaria**. n. 28, p. 1039-1048, 2009.

TAPPY, L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**. v. 7, p. 623-8, 2004.

TRIPOLT, N.J.; LEBER, B.; BLATTL, D.; EDER, M.; WONISCH, W.; SCHARNAGL, H. Short communication: Effect of supplementation with *Lactobacillus casei* Shirota on insulin sensitivity, β -cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome--a pilot study. **J. Dairy Science**. v. 96, n. 1, p. 89-95, 2013.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; MAHOWALD, M. A.; MAGRINI, V.; MARDIS, E. R.; GORDON, J. I. Na obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**. USA. v. 444. p. 21-28, 2006.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**, 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

VARAVALLO, M. A.; THOMÉ, J. N.; TESHIMA, E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 29, n. 1, p. 83-104, 2008.

WALLACE, T. C.; GUARNER, F.; MADSEN, K.; CABANA, M. D.; GIBSON, G.; HENTGES, E.; SANDERS, M. E. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. **Nutrition Reviews**. New York, v. 69, p. 7, p. 392–403, 2011.

WHO. Obesity and overweight.

Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>>. Acesso em: 2015 mar. 2005.

WINDER, W. W.; HARDIE, D. G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. **American Physiological Society**. v. 277, p. 1-10, 1999.

WOODARD, G. A.; ENCARNACION, B.; DOWNEY, JR.; PERAZA, J.; CHONG, K.; HERNANDEZ-BOUSSARD, T. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. **Journal of Gastrointestinal Surgery**. v. 13, n.7, p. 1198-1204, 2009.

WU, G. D.; CHEN, J.; HOFFMANN, C.; BITTINGER, K.; CHEN, Y.; KEILBAUGH, S. A. Linking Long- Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. **Science**, v. 334, n. 6052, p. 105–108, 2011.

XIAO, J. Z.; KONDO, S.; YANAGISAWA, N.; ODAMAKI, T.; IWABUCHI, N.; IWATSUKI, K.; KOKUBO, S.; TOGASHI H, ENOMOTO K, ENOMOTO T. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized

double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**. Barcelona, v. 16, n. 12, p. 86–93. 2006.