

ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DOUTORADO EM CLÍNICA CIRÚRGICA

FERNANDA BRAGA SEGANFREDO

**MICROBIOTA INTESTINAL:**  
IMPACTO DAS INTERVENÇÕES PARA SOBREPESO OU OBESIDADE

Porto Alegre  
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

**FERNANDA BRAGA SEGANFREDO**

**MICROBIOTA INTESTINAL:  
IMPACTO DAS INTERVENÇÕES PARA SOBREPESO OU OBESIDADE**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutora pelo Programa de Pós-Graduação de Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Cláudio Corá Mottin

Porto Alegre – 2017

## Ficha Catalográfica

S454 Seganfredo, Fernanda Braga

Microbiota Intestinal - Impacto das Intervenções para Sobrepeso ou Obesidade / Fernanda Braga Seganfredo . – 2017.

111 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin.

1. Dietoterapia. 2. Cirurgia Bariátrica. 3. Microbioma Gastrointestinal. 4. Suplementos Nutricionais. I. Mottin, Cláudio Corá. II. Título.

Fernanda Braga Seganfredo

**MICROBIOTA INTESTINAL:  
IMPACTO DAS INTERVENÇÕES PARA SOBREPESO OU OBESIDADE**

Aprovada em 06 de setembro de 2017.

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Dr. Ivan Antonello

Dra. Letícia Alves

Prof. Dr. Nilton Kawahara

Prof. Dra. Rita Matiello

Dra. Samanta Sussenbach (suplente)

Dedico esta tese à minha família, que sempre me incentivou a buscar grandes desafios e me apoiou na trajetória rumo às conquistas.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Cláudio Mottin, obrigada por acreditar no meu potencial desde o início e por me proporcionar a alegria de estudar um tópico tão curioso e fenomenal.

Ao nosso coordenador, Dr. Alexandre Padoin, por gerenciar esse ambiente de tanto aprendizado e preocupar-se individualmente com cada um dos alunos, servindo por vezes de orientador substituto. Muito obrigada!

Aos meus colaboradores, em especial a Carina, Beatriz, Daniela e Adriana, obrigada por tornarem esse momento possível, me ensinando a cada encontro com suas visões críticas e cheias de conhecimentos.

A todos os mestres que cruzaram minha carreira acadêmica e não se detiveram ao conteúdo a ser ensinado, obrigada por me ensinarem a pensar criticamente, ser questionadora e buscar minhas respostas. A paixão de vocês pelas suas profissões e pelo ensino me motivam a seguir esse caminho. Agradeço em especial àqueles que cruzaram meu caminho durante o curso de doutorado: Ivan, Rita, Bartira, Ana, Mário Wagner...

Agradeço também a toda equipe do COM/HSL, em especial a Rejane, por estarem sempre prontos a ajudar com tudo que fosse necessário. E ainda a Bruna, por “quebrar vários galhos” e me ajudar a me organizar quando tudo parecia estar acontecendo ao mesmo tempo.

Aos meus amigos, obrigada por escutarem minhas angústias e vibrarem com as alegrias e descobertas dessa jornada rumo a obtenção do título de doutora/ PhD.

Ao Frank, meu amor, obrigada pela calma e paciência, e também por me ensinar, diariamente e carinhosamente, a lidar com a ansiedade vinculada a esse projeto.

À minha mãe, por estar sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis, com palavras de carinho e muito otimismo. Ao meu pai, por estar por trás de todas as minhas conquistas, sendo meu maior incentivador e meu solucionador pessoal de crises, sempre de maneira prática e objetiva. À minha irmã, por ser a pessoa mais compreensiva e amiga do mundo. Por fim, à toda minha família, meu obrigada por todo o investimento em mim. Eu não seria a mesma sem todo o amor, atenção e incentivo recebidos. Obrigada por me fazerem acreditar que as minhas capacidades eram suficientes para eu alcançar aquilo que quisesse.

## RESUMO

**Contexto:** A obesidade é uma doença de incidência crescente mundialmente, que aumenta a morbidade e mortalidade dos pacientes, além de ter impacto na economia. O desequilíbrio na microbiota intestinal - microrganismos que habitam o intestino humano - é apontado como importante na patogênese dessa doença. **Objetivos:** Avaliar a associação entre microbiota intestinal e perda ponderal em pacientes com sobrepeso ou obesidade, e a possibilidade do uso de terapias que tenham como alvo a microbiota intestinal no tratamento dessas condições.

**Metodologia:** Este trabalho é uma revisão sistemática que identificou estudos utilizando os termos ‘sobrepeso’ ou ‘obesidade’ e ‘microbiota’ ou termos relacionados. **Resultados:** Foram identificados 43 estudos. Dentre esses, 17 utilizaram intervenções nutricionais, 11 realizaram cirurgia bariátrica e 15 usaram manipulação direta da microbiota intestinal (prebióticos, probióticos ou simbióticos). Os estudos apresentaram metodologias e intervenções (tipo e duração) heterogêneas. Intervenções nutricionais restritivas reduziram a abundância microbiana, correlacionada especialmente com deficiência de nutrientes, e não diretamente com perda de peso; além de apresentarem tendência a redução dos grupos bacterianos produtores de butirato, como Firmicutes, *Lactobacillus sp.* e *Bifidobacterium sp.*. O impacto das intervenções cirúrgicas (cirurgia bariátrica) depende da técnica escolhida e apresenta o mesmo efeito nos grupos bacterianos produtores de butirato, adicionalmente aumentando a abundância do filo Proteobacteria, o que está relacionado com modificações na superfície absorptiva intestinal, pH e tempo de digestão. O uso de probióticos variou entre os estudos incluídos, com diferenças na duração da suplementação e cepas utilizadas, resultando em impacto diverso na microbiota, com tendência a redução da gordura corporal. O uso de prebióticos apresentou efeito bifidogênico e consequente aumento dos grupos bacterianos produtores de butirato, provavelmente relacionado a alimentação cruzada entre as espécies, contribuindo para manutenção da barreira intestinal e melhora dos desfechos metabólicos. **Conclusões:** Todas as intervenções consideradas apresentaram impacto na microbiota, entretanto nem sempre correlacionado a perda ponderal. Esses resultados mostram que intervenções nutricionais restritivas e cirurgia bariátrica reduzem a abundância microbiana e promovem mudanças na microbiota intestinal que podem ser prejudiciais a saúde do cólon a longo prazo. Em contraste, o uso de prebióticos pode restaurar uma microbiota saudável e reduzir gordura corporal.

**Palavras-chave:** Dietoterapia, Cirurgia Bariátrica, Microbioma Gastrointestinal, Suplementos Nutricionais

## ABSTRACT

**Background:** Obesity is a worldwide concern of growing proportions, that increases both morbidity and mortality of patients, despite having economic impact. Imbalances in the gut microbiota - the bacteria that inhabit the intestines - are central to the pathogenesis of obesity.

**Objectives:** To assess the association between the gut microbiota and weight loss in overweight/obese adults and its potential manipulation as a target for treating obesity.

**Methodology:** This study is a systematic review that identified studies using the keywords 'overweight' or 'obesity' and 'microbiota' and related terms.

**Results:** 43 papers were identified. Among these studies, 17 used dietary interventions, 11 used bariatric surgery and 15 used microbiota manipulation. The studies differed in their methodologies as well as their intervention lengths. Restrictive diets decreased the microbiota abundance, correlated with nutrient deficiency rather than weight loss and generally reduced the butyrate producers Firmicutes, *Lactobacillus* sp. and *Bifidobacterium* sp. The impact of surgical intervention depended on the given technique and showed a similar effect on butyrate producers, in addition to increasing the presence of the Proteobacteria phylum, which is related to changes in the intestinal absorptive surface, pH and digestion time. Probiotics differed in strain and duration with diverse effects on the microbiota, and they tended to reduce body fat. Prebiotics had a bifidogenic effect and increased butyrate producers, likely due to cross-feeding interactions, contributing to the gut barrier and improving metabolic outcomes. **Conclusions:** All of the interventions under consideration had impacts on the gut microbiota, although they did not always correlate with weight loss. These results show that restrictive diets and bariatric surgery reduce microbial abundance and promote changes in microbial composition that could have long-term detrimental effects on the colon. In contrast, prebiotics might restore a healthy microbiome and reduce body fat.

**Keywords:** Dietary Intervention, Bariatric Surgery, Gastrointestinal Microbiome, Dietary Supplements



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1:** Distribuição espacial e temporal e composição da microbiota intestinal

**Figura 2:** Árvore filogenética dos grupos de bactérias mais frequentemente detectadas em humanos pelo sequenciamento genético 16S rRNA

**Figura 3:** Fatores Envolvidos na Composição da Microbiota Intestinal e Suas Consequências.

**Figura 4:** Disbiose da Microbiota Intestinal na Obesidade

**Figura 5:** Principais Técnicas de Cirurgia Bariátrica

**Figura 6:** Fluxograma de Seleção dos Estudos (Revisão Sistemática)

**Figura 7:** Fluxograma de Avaliação dos Artigos (RoB)

**Figura 8:** Fluxograma de Avaliação dos Artigos (RoBANS)

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1:** Classificação do Escore de Índice de Massa Corporal para Adultos Jovens Ocidentais

**Tabela 2:** Principais Técnicas Utilizadas para Análise da Microbiota Intestinal

**Tabela 3:** Principais Diferenças Encontradas na Microbiota Intestinal dos Obesos

**Tabela 4:** Características dos Estudos com Intervenções Nutricionais

**Tabela 5:** Características dos Estudos com Intervenções Cirúrgicas

**Tabela 6:** Características dos Estudos com Intervenções na Microbiota

**Tabela 7:** Espécies e Grupos Bacterianos de Interesse no Estudo da Microbiota Intestinal e Obesidade

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta  
CBD – Cirurgia Bilio-Digestiva  
CC – Circunferência da Cintura  
CCR – Carcinoma Colorretal  
COM/HSL – Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da PUCRS  
CPC – Centro de Pesquisa Clínica  
CtEu – Controle Eutrófico  
CtOb – Controle Obeso  
DAC – Doença Arterial Coronariana  
DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis  
DCV – Doença Cardiovascular  
DGGE - Eletroforese em Gel de Gradiente de Desnaturação  
DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2  
DM2i - Diabetes Mellitus Tipo 2 Insulino-dependente  
DNA – Ácido Desoxirribonucléico  
ECR – Ensaio Clínico Randomizado  
ECNR – Ensaio Clínico Não-Randomizado  
F/B – Índice Firmicutes/ Bacteroidetes  
FISH - Hibridização em Situ Fluorescente  
FXR – *Receptor X Farnesoid*  
GC – Gordura Corporal  
GEE – Modelos de Equações de Estimativas Generalizadas  
GIP - Peptídeo Inibidor Gástrico  
GJ – Glicemia de Jejum  
GLP-1 – Glucagon-1  
GPR41 e GPR43 – Receptores Acoplados a Proteína G  
GV – Gastroplastia Vertical  
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica  
HbA1C – Hemoglobina Glicosilada  
HOMA-IR – Índice de Resistência à Insulina  
IL-6 – Interleucina-6  
IMC – Índice de Massa Corporal

IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire*  
IPB/ PUCRS – Instituto de Pesquisa Biomédica da PUCRS  
LPS – Lipopolissacarídeos  
M – Manutenção (Dieta)  
MBC – Dieta de Muito Baixa Caloria  
MED – Dieta Mediterrânea  
NA – Indisponível  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PAD – Pressão Arterial Diastólica  
PAS – Pressão Arterial Sistólica  
PC – Peso Corporal  
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase Transcriptase Reversa  
PMAP – Padrões Moleculares Associados a Patógenos  
PTH – Paratormônio  
PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PYY – Peptídeo YY  
QFA - Questionário de Frequência Alimentar  
RPCM – Rica em Proteínas e Carboidratos Moderados (Dieta)  
RPPC – Rica em Proteínas e Pobre em Carboidratos (Dieta)  
RYGB - Gastroplastia Redutora com Derivação Gastro-jejunal em Y-de-Roux  
R24 - Registro Alimentar de 24h  
SM – Síndrome Metabólica  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SP – Sucesso na Perda Ponderal  
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TGR-5 – Receptor de Sal Biliar Acoplado a Proteína G (tipo 5)  
TR – Técnicas Restritivas  
TSH – Hormônio Estimulador da Tireóide  
WHO – *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1	Obesidade	13
1.2	Microbiota Intestinal	15
1.3	Técnicas Utilizadas na Análise da Microbiota Intestinal	20
1.3	Homeostase da Microbiota Intestinal	25
1.4	Microbiota Intestinal e Obesidade	29
1.5	Disbiose da Microbiota Intestinal e Metabolismo	31
1.6	Intervenções para Perda de Peso e Microbiota Intestinal	34
<b>2</b>	<b>QUESTIONAMENTO</b>	<b>39</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESES</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
4.1	Geral	41
4.2	Específicos	41
<b>5</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>43</b>
6.1	Questionamento de Pesquisa	43
6.2	Protocolo e Registro	43
6.3	Critério de Inclusão dos Estudos	43
6.4	Bases de Dados	43
6.5	Estratégia de Busca	44
6.6	Seleção dos Estudos	44
6.7	Extração dos Dados	44
6.8	Avaliação de Qualidade dos Artigos	45
6.9	Síntese dos Dados e Análise	45
6.10	Limitações do Estudo	45
6.11	Aspectos Éticos	46
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>47</b>
	Revisão Sistemática:	47
7.1	Busca dos Artigos nas Bases de Dados	47
7.2	Características Gerais dos Estudos Incluídos	48
7.3	Intervenções Nutricionais	48
7.4	Intervenções Cirúrgicas	56
7.5	Intervenções na Microbiota	62
7.6	Avaliação da Qualidade dos Artigos Incluídos	67

<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>69</b>
8.1	Limitações do Estudo	74
8.2	Perspectivas Futuras	75
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>78</b>
<b>11</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>99</b>
11.1	Anexo A. Estratégia de Busca (Revisão Sistemática)	99
11.2	Anexo B. Técnicas de Biologia Molecular	101
11.3	Anexo C. Avaliação da Qualidade dos Artigos Incluídos	105
11.4	Anexo D. Artigo Publicado	111

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 OBESIDADE

A obesidade é um problema de saúde mundialmente relevante. Obesidade e sobrepeso são definidos como excesso de gordura acumulada, que representa um risco à saúde.<sup>1</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso e, desses, mais de 600 milhões eram obesos. A prevalência de obesidade no mundo mais do que duplicou desde 1980, e as estimativas sugerem que, em 2025, em torno de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso, e mais de 700 milhões, obesos.<sup>1</sup>

No Brasil, dados da Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) de 2016 apontam para 53,8% de indivíduos maiores de 18 anos com sobrepeso, e 18,9% com obesidade. Entre 2006 e 2016, o percentual de indivíduos adultos com sobrepeso no Brasil passou de 42,6% para 53,8%, enquanto a obesidade subiu de 11,8% para 18,9%.<sup>2;3</sup>

A obesidade por ser diagnosticada e classificada através da avaliação da composição corporal e medida direta da gordura corporal pelos métodos de absorciometria radiológica de feixe duplo (*Dual-Energy X ray Absorptometry* - DEXA), considerado o padrão-ouro para esta avaliação, além de ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou impedância bioelétrica (*Bioelectrical Impedance Analysis* - BIA).<sup>4</sup> Entretanto, devido a indisponibilidade dessas técnicas para avaliação de composição corporal a nível populacional, a obesidade comumente é classificada por meio do índice de massa corporal (IMC), representado pela razão do peso, em quilogramas (kg), sobre o quadrado do valor da altura, em metros (m).

O IMC é um índice de medida indireta da obesidade, e nem sempre se correlaciona com o percentual de gordura corporal.<sup>5</sup> Devido a isso, ele apresenta acurácia limitada no diagnóstico da obesidade, especialmente em indivíduos com valores limítrofes, no sexo masculino e em indivíduos idosos.<sup>6</sup> De acordo com esse cálculo, o peso normal de indivíduos adultos jovens ocidentais situa-se entre a faixa de IMC que vai de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>; o sobrepeso, entre 25,0 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>; a obesidade classe I, entre 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>; a obesidade classe II, entre 35,0 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>; e a obesidade classe III, igual ou acima de 40,0 kg/m<sup>2</sup>

(Tabela 1).<sup>7</sup> Por apresentarem maior risco cardiometabólico, indivíduos de origem asiática são avaliados utilizando diferentes valores de IMC para sua classificação.<sup>8</sup> Apesar do esforço em se determinar os valores adequados de IMC para cada população, estima-se que o ponto de corte utilizado atualmente para o diagnóstico da obesidade, embora apresente alta especificidade, deixe de diagnosticar até 50% dos pacientes com excesso de gordura corporal.<sup>6</sup>

Tabela 1: Classificação do Escore de Índice de Massa Corporal para Adultos Jovens Ocidentais

<i>Classificação</i>	<i>Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</i>
<i>Baixo Peso</i>	<18,5
<i>Normal</i>	18,5 – 24,9
<i>Sobrepeso</i>	25 – 29,9
<i>Obesidade classe I</i>	30 – 34,9
<i>Obesidade classe II</i>	35 – 39,9
<i>Obesidade classe III</i>	≥ 40

Fonte: Adaptado de WHO (2014)

Globalmente, a epidemia da obesidade está relacionada a diversas doenças que ameaçam a vida, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo II (DM2), dislipidemia, doença arterial coronariana (DAC), artrose, entre outras.

Diante da gravidade dos desfechos relacionados à obesidade, a incidência crescente desta doença globalmente recebeu atenção da OMS, que declarou o combate à obesidade como um dos nove alvos de ação na luta contra as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como doenças cardiovasculares (DCV), DM2 e câncer. Segundo a OMS, mais de 63% dos óbitos no mundo ocorrem em decorrência destas doenças, incluindo 14 milhões de mortes precoces (antes dos 70 anos de idade) anualmente. Estima-se ainda que cerca de 90% destas mortes poderiam ser prevenidas.<sup>9</sup> No ano de 2012, as DCNT foram responsáveis por 38 milhões das 56 milhões de mortes no mundo, especialmente devido a DCV.<sup>10</sup> No Brasil, dados do ano de 2009 do Sistema de Mortalidade, apontam que 72% dos óbitos foram causados por elas.<sup>11</sup> Além de ser individualmente um dos alvos propostos pela OMS para



combate das DCNT, a obesidade favorece o desenvolvimento de outros alvos independentes dessa missão, como a HAS e o DM2, representando, portanto, parcela importante na contribuição para o desenvolvimento destas patologias.

A obesidade também acarreta importante impacto nos custos de saúde pública, tanto diretamente nos custos de tratamentos médicos, internações hospitalares e medicamentos, quanto indiretamente, causando diminuição da produtividade no trabalho, absenteísmo, deficiências físicas e morte prematura.<sup>12</sup> Os gastos com a obesidade isoladamente somam 2 trilhões de dólares ao ano. Estima-se um custo médio de 2% a 7% dos gastos dos sistemas de saúde mundiais unicamente com tratamentos para obesidade. Considerando-se ainda o tratamento das doenças associadas, esses custos passam a representar até 20% dos gastos em saúde.<sup>13</sup> De maneira compatível, os gastos atribuídos diretamente à obesidade representaram 1,86% de todas as despesas do sistema de saúde brasileiro no ano de 2011, totalizando 269,6 milhões de dólares.<sup>14</sup>

A obesidade é atribuída a ingestão calórica excessiva em combinação com estilo de vida sedentário.<sup>15</sup> Entretanto, sabe-se que existem muitos fatores cuja interação resulta na obesidade, como fatores genéticos,<sup>16</sup> ambientais,<sup>17</sup> culturais e comportamentais,<sup>18</sup> e psicológicos. Além desses aspectos, evidências recentes relacionam a obesidade à microbiota intestinal.

## 1.2 MICROBIOTA INTESTINAL

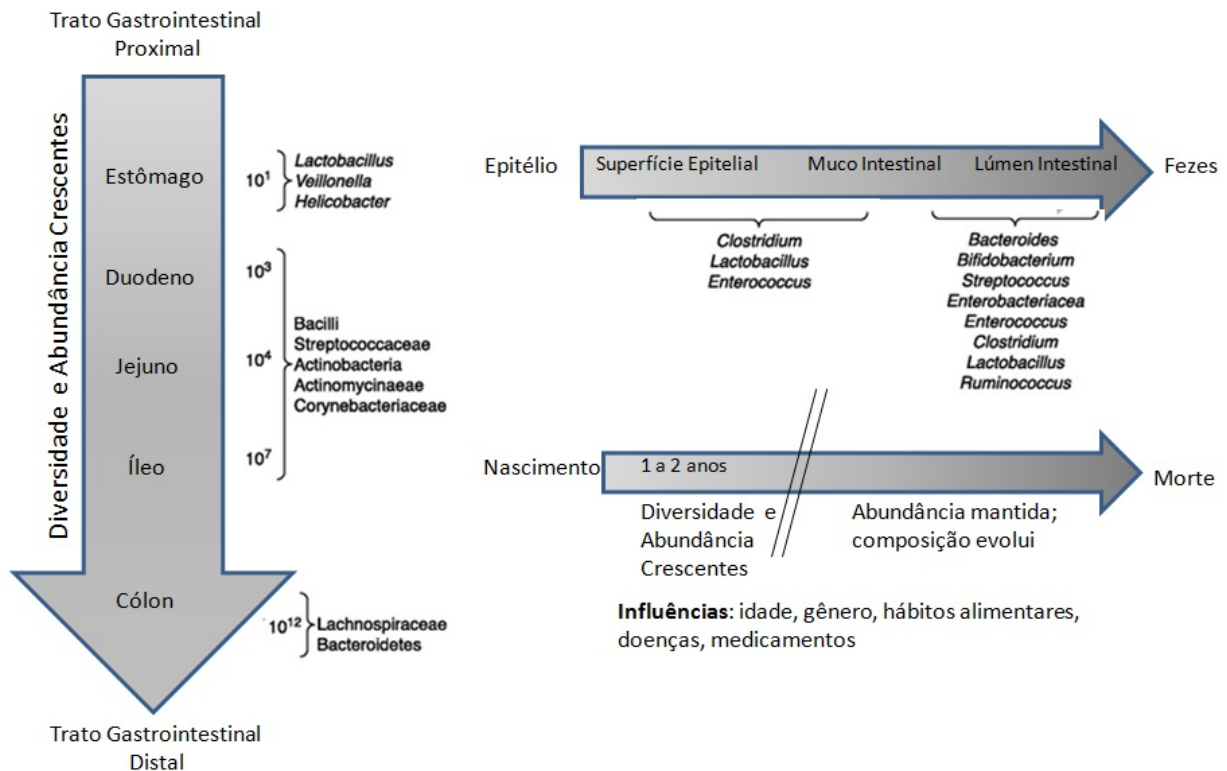
A microbiota humana é formada pelos microrganismos que habitam o corpo humano. Estima-se que um adulto, que contém cerca de 30 trilhões de células humanas, abrigue aproximadamente 39 trilhões de microrganismos, em sua maioria bactérias.<sup>19</sup> Esses microrganismos encontram-se majoritariamente nas superfícies externa e internas do corpo, incluindo o trato gastrointestinal, a pele, mucosa oral e conjuntiva.<sup>19</sup> Embora eles tenham sido adquiridos da biota, conjunto de seres vivos presentes no ambiente, sua composição diferencia-se consideravelmente da composição microbiana de outros locais, inclusive de locais considerados extremos, como águas termais e com pH ácido. Acredita-se que esta seleção que ocorre no corpo humano, especialmente no trato gastrointestinal, e que define a composição bacteriana desses locais, existe por coevolução dos mamíferos e dos microrganismos que o habitam, o que ocorreu durante milhares de anos durante a evolução das espécies.<sup>20</sup> Considerando-se as concentrações de microrganismos em cada um dos locais

por eles habitados no corpo humano, e o volume desses órgãos, o cólon é a principal localização da microbiota humana, excedendo duas vezes o número total de microrganismos de todas as outras localidades somadas.<sup>19</sup>

Os microrganismos presentes no trato gastrointestinal formam a microbiota intestinal. Devido a mecanismos inerentes a fisiologia digestiva, os tipos de microrganismos que compõem a microbiota intestinal são ainda mais restritos em relação aos microrganismos presentes no mundo externo ou outros locais do corpo humano.<sup>20</sup> Dentre os microrganismos presentes no trato gastrointestinal, a maioria pertence a dois domínios: Bacteria e Archea. Além desses, vírus e seres eucariontes, como fungos, podem fazer parte da microbiota intestinal e, embora em pequeno número, devem ser considerados.<sup>21</sup>

Dentre todos, os principais microrganismos que compõem a microbiota intestinal são bactérias. Estima-se que existam cerca de 500 a 1000 espécies bacterianas diferentes no intestino de um indivíduo, e cerca de 35.000 espécies no intestino humano coletivamente, além de um representante da Archea, *Methanobrevibacter smithi*.<sup>22; 23</sup> A concentração desses microrganismos é crescente da região proximal para distal do trato gastrointestinal, e diferentes espécies podem ser encontradas em cada região. No duodeno e jejuno, a concentração bacteriana é  $10^{3-4}$  bactérias/mL; no íleo, de  $10^8$  bactérias/mL; e no cólon é de em média  $10^{11}$  bactérias/mL<sup>19</sup>. Além disso, a distribuição dos microrganismos também é variável latitudinalmente, ou seja, diferentes espécies ocupam o lúmen intestinal ou o epitélio/ muco.<sup>24</sup> (Figura 1)

Figura 1: Distribuição espacial e temporal e composição da microbiota intestinal



Fonte: Adaptado de Sekirov et al. (2010)<sup>23</sup>

As bactérias residentes no intestino humano pertencem a sete diferentes filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia e Cyanobacteria. Dentre esses, Firmicutes (gram-positivo), Bacteroidetes (gram-negativo) e Actinobactérias (gram-positivo) são dominantes, representando até 98% da composição intestinal.<sup>22</sup> O filo Firmicutes é o maior filo bacteriano e contém mais de 250 gêneros de bactérias, enquanto o filo Bacteroidetes contém aproximadamente 27 gêneros bacterianos.<sup>25</sup> A figura abaixo (Figura 2) representa uma árvore filogenética dos grupos de bactérias mais frequentes detectadas em humanos pelo sequenciamento genético 16S ribossomal.

Figura 2: Árvore filogenética dos grupos de bactérias mais frequentemente detectadas em humanos pelo sequenciamento genético 16S ribossomal



Fonte: Retirado de Vrieze et al. (2010)<sup>25</sup>

Estima-se a existência de 785 diferentes gêneros bacterianos integrantes da microbiota intestinal, incluindo 664 já identificados.<sup>23</sup> Entretanto, a composição microbiana é indivíduo-específica, dependente de fatores internos e externos e, por isso mesmo, suscetível a mudanças; portanto, apenas a minoria desses gêneros está presente em todos os indivíduos. Estudo recente com dados do sequenciamento da microbiota intestinal de 2549 indivíduos observou que apenas 14 gêneros eram comuns a todos os indivíduos, os chamados ‘core gêneros’.<sup>23</sup> Apesar da tendência a estabilidade desses grupos bacterianos, variações na composição e abundância relativa de microrganismos na microbiota intestinal são comuns.<sup>23</sup>

Sabe-se que a colonização do trato gastrointestinal por microrganismos ocorre no momento do parto ou ainda logo antes, visto que o mecônio de recém-nascidos a termo já contém bactérias.<sup>26</sup> O modo do parto, vaginal ou cesariana, assim como o aleitamento materno *vs.* o uso de fórmulas alimentares determinam importantes diferenças na composição

precoce da microbiota dos recém-nascidos.<sup>27; 28</sup> Durante os três primeiros anos de vida, especialmente no primeiro ano, importantes modificações ocorrem na composição filogenética da microbiota intestinal, além do aumento da diversidade bacteriana. Após esse período, ela adquire relativa estabilidade, que persiste durante a vida adulta.<sup>29</sup> Após seguimento de cinco indivíduos por 8 a 12 anos, Rajilić-Stojanović et al. observou estabilidade em alguns gêneros, que foram considerados colonizadores permanentes. Além disso, em seu estudo, estímulos externos modificaram mais a abundância total microbiana do que a presença de espécies específicas.<sup>30</sup> Corroborando com o achado de colonizadores permanentes e estabilidade temporal de parte da microbiota intestinal, Faith et al., que avaliou a composição da microbiota intestinal de 37 adultos durante um período de 5 anos, observou que cerca de 60% dos microrganismos permanecem estáveis.<sup>31</sup>

Historicamente, acreditava-se que a composição da fração estável da microbiota intestinal em indivíduos fosse resultado apenas de fatores genéticos, via de parto e do padrão alimentar na infância;<sup>32</sup> entretanto, dados recentes sugerem que os principais fatores que moldam a microbiota em indivíduos adultos são o hábito intestinal, medicamentos (antibióticos, laxativos, antidepressivos, benzodiazepínicos, anticoncepcionais hormonais), padrão nutricional (especialmente a ingestão de fibras), idade, sexo, estado de saúde, composição corporal e algumas doenças associadas.<sup>23</sup>

Além de ser moldada com base nestas interações, propõe-se que a microbiota intestinal humana se divida em três padrões principais, que ocorrem em nível de gêneros bacterianos dominantes em cada indivíduo. Esses três padrões, identificados em 2012, denominam-se enterotipos.<sup>33</sup> A determinação dos enterotipos foi baseada em estudos incluindo amostras microbianas procedentes de seis nacionalidades, e divide-se em: Bacteroidetes (enterotipo 1), Prevotella (enterotipo 2) e Ruminococcus (enterotipo 3). Alguns autores sugerem que esta divisão em enterotipos possa estar ligada a padrão nutricional de longa data, associando o enterotipo 1 com ingestão de gordura animal e proteínas, e o enterotipo 2 com dietas de alto índice glicêmico (carboidratos simples).<sup>34</sup> Os diferentes enterotipos contribuem para produção de vitaminas distintas. Enquanto o enterotipo 1 promove a biossíntese de biotina, riboflavina e pantotenato, o enterotipo 2 resulta em níveis aumentados de tiamina e folato.<sup>33</sup>

Ademais, apesar dos fatores que moldam a fração estável microbiota intestinal e dos enterotipos, evidências apontam que outros determinantes, incluindo mudanças extremas do padrão nutricional, viagens, infecções intestinais e uso de antibióticos, podem causar

mudanças abruptas na dinâmica da microbiota, que ocorrem em curto espaço de tempo e são limitadas.<sup>30; 35</sup>

### 1.3 TÉCNICAS UTILIZADAS NA ANÁLISE DA MICROBIOTA INTESTINAL

O estudo da microbiota pode ser realizado utilizando técnicas dependentes de cultivo microbiano (os microrganismos são isolados), ou a partir de diversas técnicas de biologia molecular (em que não há necessidade do cultivo, e sim de isolamento do DNA).

Nos primórdios do estudo da microbiota intestinal, utilizavam-se majoritariamente técnicas dependentes de cultivo microbiano para esta finalidade. Estas técnicas isolam os microrganismos em colônias e os cultivam em placas contendo meios de cultura específicos que favorecem o crescimento dos microrganismos de interesse. Entretanto, as condições existentes no laboratório não são capazes de replicar as condições do intestino humano. Além disto, o cultivo microbiano não é útil para detectar diferença entre composição microbiana de indivíduos e 40-90% das bactérias não são ainda cultiváveis.<sup>36</sup>

Diante destas limitações, diversas técnicas de biologia molecular foram aprimoradas, permitindo avanços no estudo da ecologia microbiana, incluindo da microbiota intestinal. Para aplicação destas técnicas, é necessário obter-se DNA microbiano da amostra a ser estudada.

Para análise da microbiota intestinal, inicia-se com a obtenção das amostras através de biópsias de parede intestinal ou, mais comumente, de fezes. Após, procede-se a aliquotagem destas amostras e posterior congelamento até que seja o momento de proceder as análises. Nesse momento, realiza-se a extração de DNA microbiano, que posteriormente será utilizado para avaliação da microbiota intestinal com algum dos diversos métodos de biologia molecular utilizados para este fim.<sup>37</sup>

Desde a primeira etapa para avaliação da microbiota intestinal, que consiste na coleta do material, comumente fezes, já existem diversos aspectos que precisam ser considerados para não comprometer os resultados das análises. Dentre eles, destacam-se o uso de luvas e frascos estéreis e o estabelecimento de protocolo padrão para coleta do material.<sup>37</sup>

Entre o procedimento de coleta das amostras e a extração de DNA, comumente procede-se o congelamento das mesmas. Isto é realizado visto que idealmente todas as amostras devem ser processadas no mesmo momento, para evitar diferenças na realização do protocolo de extração de DNA, que podem gerar interferência nos resultados. Nesta etapa, as principais fontes de interferência são o tempo entre a coleta e a refrigeração, assim como a

temperatura escolhida para refrigerar a amostra; e a homogeneização ou não das alíquotas a priori.<sup>38; 39</sup> Em relação ao congelamento, sabe-se que tanto o tempo pelo qual as alíquotas são deixadas a temperatura ambiente, quanto refrigerações em geladeiras, freezers domésticos ou a  $-20^{\circ}\text{C}$ , podem alterar a composição taxonômica microbiana. Diante disto, recomenda-se o congelamento imediato das amostras a  $-80^{\circ}\text{C}$ .<sup>39</sup> A obtenção de alíquotas com ou sem homogeneização da amostra é relevante, já que alíquotas obtidas da parte externa ou interna das fezes podem conter diferenças na composição microbiana.<sup>40</sup> Tendo em vista os aspectos mencionados, esforços buscam padronizar a metodologia de coleta e o processamento das amostras, a fim de evitar diferenças nos resultados entre os estudos.<sup>41</sup>

Após obtenção das amostras e alíquotagem, o material prossegue para extração de DNA total microbiano. Diversos kits estão disponíveis para esta finalidade, e utilizam diferentes processos para obter DNA total microbiano puro, com impacto nos resultados.<sup>42</sup> Embora existam diferenças nos protocolos, a maioria deles inclui uma etapa de lise celular, seguida da remoção de macromoléculas não DNA e, por fim, da purificação de DNA. A etapa que envolve maior risco de impactar nos resultados é a lise celular, que pode incluir processos mecânicos, físicos, químicos ou combinados.<sup>37</sup>

Após a extração de DNA, a microbiota pode ser avaliada por diversas técnicas de biologia molecular, incluindo a reação de polimerase em cadeia (PCR, *Polymerase Chain Reaction*), a eletroforese em gel de gradiente desnaturante (DGGE, *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*), a hibridização *in situ* fluorescente (FISH, *Fluorescent In Situ Hybridization*) usando sondas, o microarranjo de DNA ou ainda técnicas de sequenciamento de DNA, como o “Sequenciamento Sanger”, ou “Sequenciamento Alto Desempenho”.<sup>43</sup> Com essas técnicas é possível fazer sequenciamento de genoma, transcriptoma, metagenômica ou metabarcoding utilizando um gene marcador como, por exemplo, o gene 16S ribossomal. As principais características e utilidades de cada técnica estão resumidas na tabela 2.

A técnica de reação de PCR, descrita em 1985, permite amplificar segmentos de genes do genoma através do uso de oligonucleotídeos iniciadores específicos.<sup>44</sup> A análise qualitativa e quantitativa de microrganismos pode ser obtida pela amplificação de um oligonucleotídeo iniciador cujo alvo é uma sequência do gene 16S ribossomal, composta de 1500 nucleotídeos (amplicon). O gene 16S ribossomal é amplamente utilizado para estudos de ecologia microbiana para identificação microbiana e abundância.<sup>45</sup> No caso dos genes marcadores ribossomais, considerando-se que cada espécie microbiana possui sequência única e exclusiva

de nucleotídeos em seu DNA, elaboram-se oligonucleotídeos iniciadores específicos que identificam e quantificam a abundância da espécie-alvo.

Outra técnica útil em estudos de ecologia microbiana é o DGGE. É uma técnica que separa moléculas de DNA de acordo com seu tamanho molecular em um gel. Em estudos de microbiota intestinal, é usada para fornecer um perfil da diversidade genética de uma comunidade microbiana, sendo útil ainda para comparar a diversidade da comunidade microbiana entre duas amostras, por exemplo. Além disto, pode-se extrair a banda de interesse do gel para identificação filogenética através da técnica de sequenciamento.<sup>43</sup>

A técnica denominada FISH também é uma modalidade de estudo microbiano com alvo específico. Ela é utilizada para detecção da presença de sequência de DNA de interesse através do uso de fragmentos de DNA acoplados a moléculas fluorescentes (sondas). Após a marcação das células que possuem a sequência de DNA de interesse, estas células podem ser visualizadas com microscopia de fluorescência ou quantificadas através de citometria de fluxo. Esta é uma técnica bastante útil para localização / marcação ou quantificação de microrganismos-alvo.

Utilizando sondas semelhantes às da técnica de FISH, a técnica de micro arranjo de DNA também é utilizada em estudos de microbiota intestinal, especialmente para quantificação dos genes expressos.<sup>46</sup> Esta técnica não tem como finalidade principal a caracterização filogenética das espécies presentes em uma comunidade microbiana, e sim as funções ativas, ou os genes expressos, em determinado momento.

Mais recentemente, novas técnicas de biologia molecular possibilitaram o sequenciamento da microbiota intestinal sem necessidade de cultura ou de oligonucleotídeos iniciadores / sondas específicos, possibilitando, portanto, a detecção simultânea de diversos microrganismos diferentes, inclusive aqueles ainda não identificados ou catalogados. O sequenciamento de DNA microbiano pode ser realizado a partir de excisão de bandas de DGGE, de fragmentos de 16S ribossomal ou de sequências de DNA total.<sup>43</sup> Após realizado o sequenciamento microbiano por uma das técnicas descritas a seguir, são utilizadas ferramentas de bioinformática para alinhamento e estudo das sequências de DNA obtidas, dentre eles o MGRAST, IGM/M, EBI Metagenomics, SILVA, MEGAN, QIIME, MOTUR.<sup>47</sup> As sequências são então comparadas aos catálogos de microrganismos conhecidos, como o GenBank ou o RDP (Ribosomal Database Project), para descrever a composição taxonômica da amostra estudada.<sup>48</sup>



Além da composição taxonômica, estas metodologias permitem outras análises, como a abundância microbiana e índices ecológicos, como as diversidades alfa e beta.<sup>49</sup> A abundância de microrganismos é um conceito ecológico que se refere à quantificação microbiana presente em uma amostra. Pode ainda se utilizar o termo abundância-relativa, que indica a quantidade de determinada bactéria ou grupo de bactérias específico em relação à população microbiana total. A alfa diversidade representa quantos tipos diferentes de bactérias estão presentes simultaneamente em uma mesma amostra, enquanto a beta diversidade refere-se à diferença entre as amostras.

Os primeiros estudos com sequenciamento de DNA microbiano surgiram ao final da década de 1970 e utilizavam o método conhecido com “Sequenciamento Sanger”, que, dentre muitas aplicações, era capaz de sequenciar fragmentos do gene 16S ribossomal.<sup>50</sup> Esse método é capaz de quantificar e identificar as bactérias já catalogadas da microbiota intestinal, porém é caro, demorado e trabalhoso, pois são necessários muitos clones para se obter uma representação razoável da comunidade microbiana.

Devido às limitações do método de sequenciamento Sanger, novas tecnologias, que ficaram conhecidas como “Sequenciamento de alto desempenho”, surgiram em 2005. Elas possibilitaram menor custo e maior agilidade, pois em vez de sequenciar fragmentos de DNA individualmente, como é o caso do sequenciamento Sanger, esses equipamentos sequenciam milhares ou milhões de fragmentos de DNA de uma única vez, sem a necessidade da produção de clone.<sup>43</sup> Entre esses equipamentos, destacam-se o 454 Pyrosequencing<sup>®</sup> (Roche Diagnostics), Illumina<sup>®</sup> (Illumina), SOLiD<sup>™</sup> (Life Technologies), Proton<sup>®</sup> (Thermo Fisher) e Ion PGM<sup>®</sup>. Através do “Sequenciamento de alto desempenho”, foi possível a caracterização filogenética atual da população microbiana, a descoberta de microrganismos desconhecidos e comparações entre diferentes populações antes e/ou após intervenções.

Embora as tecnologias de sequenciamento baseadas no gene 16S ribossomal tenham representado importante avanço no estudo da microbiota intestinal, elas ainda se limitavam a descrever a composição microbiana. A metagenômica foi incorporada aos estudos da microbiota gastrointestinal, e passou-se a estudar não apenas sua composição, mas também sua funcionalidade.<sup>51; 52</sup> Diferentemente dos métodos utilizados no sequenciamento de fragmentos do 16S ribossomal, que são baseados em amplicons, na metagenômica se sequencia todo o DNA do material (DNA total). Além disso, esta técnica não se limita a caracterizar a composição da microbiota, mas também fornece informações sobre a

funcionalidade da microbiota, o que representou um passo adiante na elucidação da relação entre microbiota e homeostase vs. disbiose humana.

Tabela 2: Principais Técnicas Utilizadas para Análise da Microbiota Intestinal

<b><i>Técnicas</i></b>	<b><i>Descrição</i></b>	<b><i>Principais Utilidades</i></b>
<b><i>Cultivo microbiano</i></b>	Isolamento de microrganismo específico em meio de cultura	Promove crescimento de colônias de bactérias para facilitar seu estudo
<b><i>PCR</i></b>	Amplifica e quantifica sequências específicas a partir de oligonucleotídeos iniciadores	Identificação filogenética; Possibilidade do uso dos clones 16S ribossomal para quantificação microbiana total; Quantificação microbiana (total/abundância relativa)
<b><i>DGGE</i></b>	Separação de fragmentos de DNA em gel	Análise de estrutura de comunidade microbiana; Comparação de diversidade entre amostras; Possibilidade de identificação filogenética das bandas de interesse <i>a posteriori</i>
<b><i>FISH</i></b>	Marca / localiza com fluorescência células contendo sequências de interesse	Abundância e localização de classe taxonômica específica
<b><i>Microarranjo de DNA</i></b>		Análise de expressão gênica
<b><i>Sequenciamento de Sanger</i></b>	Sequencia fragmentos de DNA individualmente	Identificação microbiana filogenética; Quantificação (total/abundância relativa)
<b><i>Sequenciamento de alto desempenho</i></b>	Sequencia fragmentos de DNA (sequências parciais) de genes de interesse ou genomas completos	Identificação microbiana filogenética; Quantificação (total/abundância relativa)

Legenda: DGGE (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*), FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*), PCR (*Polymerase Chain Reaction*)

Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

### 1.3 HOMEOSTASE DA MICROBIOTA INTESTINAL

Com o surgimento de técnicas de sequenciamento microbianas mais modernas e da metagenômica, ficou evidente que a importância da microbiota intestinal vai além do seu número expressivo de células. Estudos utilizando metagenômica para avaliação de expressão gênica indicam que o genoma bacteriano supera em 100 vezes o genoma humano. Enquanto o número de genes humanos catalogados pelo “Projeto Genoma Humano” em 2004 limitou-se a 20.000 - 25.000 genes, o genoma bacteriano já identificado pelo estudo “MetaHit” (Metagenômica do Trato Gastrointestinal Humano) atinge até 3,3 milhões de genes.<sup>53; 54</sup> O conjunto de genes expressos pelas bactérias comensais, ou seja, aquelas que habitam o trato gastrointestinal humano e estão em simbiose com o hospedeiro, recebe o nome de microbioma.<sup>20</sup>

Devido à sua abundância, composição filogenética, riqueza e expressão gênica, a microbiota intestinal desempenha papel importante na saúde em geral. Ela cumpre diversas funções, tal como digestão alimentar e regulação do aproveitamento dos nutrientes, funções metabólicas do hospedeiro, produção de vitaminas e funções imunes do hospedeiro, assim contribuindo para sua homeostase.<sup>55</sup>

A microbiota intestinal participa do processo de digestão alimentar através de duas rotas catabólicas principais: 1. Rota Sacarolítica (fermentação de carboidratos não digeríveis e formação de ácidos graxos de cadeia curta [AGCC]); 2. Rota Proteolítica (digestão de proteínas, também com alguma formação de AGCC, porém principalmente de amônia, aminas e fenóis, cujo acúmulo pode ser tóxico).<sup>56</sup>

Os AGCC são metabólitos formados pela microbiota intestinal a partir dos nutrientes ingeridos. Diferenças na composição bacteriana intestinal podem interferir na extração de energia da dieta através da modulação na produção de AGCC, visto que eles são facilmente absorvíveis, e correspondem a até 10% da energia extraída a partir dos alimentos ingeridos.<sup>57</sup> Dentre eles, os mais relevantes são o acetato, o propionato e o butirato, que em situação fisiológica têm relação 3:1:1 em sua produção.<sup>58</sup> O butirato e o propionato são metabolizados no cólon e fígado, portanto afetando a saúde intestinal e hepática. Além disso, podem interferir na gliconeogênese hepática e na atividade do sistema nervoso simpático. Já o acetato pode atingir a circulação sanguínea e ter atuação sistêmica, especialmente em tecido adiposo, músculo esquelético, fígado e sistema nervoso central (SNC).<sup>59</sup>

Além de representarem substrato direto na geração de energia, os AGCC relacionam-se a funções metabólicas do hospedeiro, modulando a sensibilidade à insulina e a homeostase da glicose através de regulações do sistema enteroendócrino.<sup>60</sup>

Embora os mecanismos moleculares ainda não estejam elucidados, especula-se que esses metabólitos se liguem a receptores celulares acoplados a proteína G (GPR41 e GPR43) e provoquem a liberação de peptídeo semelhante a glucagon-1 (GLP-1), peptídeo YY (PYY) e peptídeo inibidor gástrico (GIP). O GIP e o GLP-1 são duas importantes secretinas, ou seja, hormônios intestinais reguladores da secreção da insulina. O GIP é secretado no duodeno e jejuno sob estímulo da ingestão de carboidratos e gorduras, enquanto GLP-1 é secretado no íleo distal e cólon. Já o PYY é um hormônio secretado no intestino distal que inibe a motilidade do trato gastrointestinal, aumentando o tempo de trânsito intestinal, e também a sensação de saciedade.<sup>25</sup> Corroborando com isto, Lin et al. observaram que a administração de butirato e proprionato a ratos levou ao aumento dos níveis de GLP-1, PYY e GIP e ao aumento da tolerância à glicose e dos níveis de leptina (hormônio da saciedade), achados compatíveis com melhora na resistência à insulina.<sup>61</sup>

Outro mecanismo de ação através do qual os AGCC impactam na regulação do metabolismo da glicose é a metabolização de sais biliares. Os sais biliares são produzidos pelo fígado a partir do colesterol e liberados no intestino para auxiliar na digestão de triglicerídeos. Após a liberação, a microbiota participa da desconjugação, desidroxilação e desidrogenação dos mesmos, modificando sua reabsorção. Paralelamente, os sais biliares também modulam a diversidade e composição microbiana. Esta interação aumenta a liberação de GLP-1 através dos receptores TGR5 e leva à ativação do receptor X farnesóide (FXR), melhorando a sensibilidade à insulina e promovendo a saciedade.<sup>26; 62</sup>

A microbiota intestinal em simbiose também impacta positivamente no metabolismo lipídico, já que é capaz de suprimir a inibição da atividade da lipase nos adipócitos. Algumas espécies foram ainda associadas ao aumento da hidrólise lipídica, relacionada à expressão aumentada de colipase.<sup>63; 64</sup>

Outro importante papel exercido pela microbiota intestinal é a produção de vitaminas, especialmente vitamina K e vitaminas do complexo B, como biotina, cobalamina, folato, ácido nicotínico, ácido pantotênico, piridoxina, riboflavina e tiamina.<sup>65</sup> A produção de vitaminas pela microbiota intestinal, além de representar até 25% da recomendação diária sugerida para certas vitaminas, serve ainda para alimentação-cruzada de outras bactérias presentes na microbiota intestinal.<sup>66</sup> Ademais, a microbiota intestinal é responsável pela

biotransformação e ativação de polifenóis presentes em verduras, frutas, ervas, vinho e cacau. Os polifenóis, como as flavonas, isoflavonas e taninos, são bioalimentos com propriedades anti-inflamatórias, anti-tumorais e antioxidantes, que contribuem para a saúde e a homeostase do hospedeiro.<sup>63</sup>

Além das funções apresentadas, outra importante atuação da microbiota intestinal é a regulação do sistema imune. Esta função inicia com a regulação das bactérias hospedeiras na produção de muco intestinal, que, juntamente com os AGCC produzidos, favorece a integridade da parede entérica e, portanto, a proteção contra microrganismos patológicos exógenos. O muco intestinal é composto de mucina e organiza-se em duas camadas, sendo a camada interna, em contato com o epitélio intestinal, livre de bactérias.<sup>63</sup> Além da produção de muco, a microbiota intestinal exerce competição por receptores de adesão e nutrientes, desfavorecendo microrganismos patógenos. A flora em homeostase ainda produz agentes antimicrobianos, como defensinas e catelicidina, aumentando esta proteção.<sup>63</sup> Os patógenos intestinais também são identificados pelo sistema imune do hospedeiro através dos padrões moleculares associados a patógenos (PMAP), incluindo lipopolissacarídeos (LPS), peptidoglicanos e flagelina, que são porções de suas estruturas que os caracterizam. Esses PMAP são reconhecidos pelo hospedeiro através de receptores específicos, cuja ativação resulta em cascatas de sinalização e ativação do sistema imune.<sup>67; 68</sup> A flora intestinal pode ainda aumentar a produção de imunoglobulinas locais através da ativação de células dendríticas e produção de IgA, além de participar da imunomodulação da resposta imune inata e adaptativa.<sup>63</sup> Em resumo, a microbiota intestinal está relacionada de diversas formas à maturação e regulação do sistema imunológico do hospedeiro.<sup>64; 69</sup>

Em situação fisiológica, a relação entre o indivíduo hospedeiro e a microbiota intestinal é simbiótica, ou seja, ambos obtêm benefícios. Entretanto, mudanças em sua composição podem levar à disbiose, desequilíbrio entre os microrganismos benéficos e patogênicos residentes no intestino humano, que está associada a diversos processos patológicos.

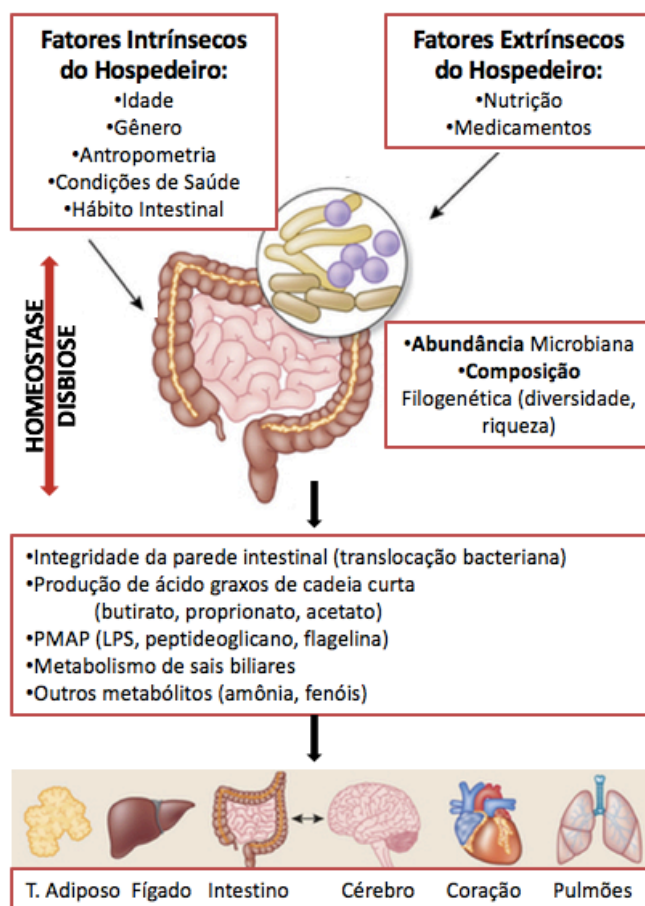
A disbiose da microbiota intestinal está relacionada a doenças do trato gastrointestinal, entre elas as doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa),<sup>70</sup> desordens infecciosas como a enterocolite pseudomembranosa (causada por infecção por *Clostridium difficile*),<sup>71</sup> e desordens funcionais, como a doença do intestino irritável.<sup>72</sup>

Além disso, a disbiose intestinal resulta em modificação na produção de AGCC e das moléculas sinalizadoras de PMAP, impactando na extração calórica a partir da dieta, no

metabolismo da glicose, e nos sinais imunes de atuação sistêmica por eles modulados. Ademais, a disbiose é capaz de modificar quimicamente os sais biliares, que, conforme já apresentado, também funcionam como importantes moléculas sinalizadoras.<sup>73</sup> Como estas respostas ocorrem em nível sistêmico no organismo hospedeiro, a disbiose intestinal pode impactar em doenças sistêmicas ou em órgãos distantes.

Evidências na literatura já relacionam a disbiose intestinal a doenças neurológicas, como distúrbios do espectro autista<sup>74</sup> e estresse,<sup>75</sup> asma alérgica,<sup>76</sup> doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica,<sup>77</sup> dermatite atópica;<sup>78</sup> além de distúrbios sistêmicos, como aterosclerose,<sup>79</sup> lúpus eritematoso sistêmico,<sup>80</sup> DM2 e obesidade.<sup>81</sup>

Figura 3: Fatores Envolvidos na Composição da Microbiota Intestinal e Suas Consequências.



Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

## 1.4 MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE

Diversos estudos relacionam a microbiota intestinal e o ganho excessivo de peso corporal.<sup>82</sup> Evidências disponíveis na literatura apontam que a disbiose intestinal relacionada ao sobrepeso e a obesidade pode iniciar precocemente.<sup>83</sup>

Desde a vida intrauterina e o período neonatal, a disbiose intestinal já está relacionada ao ganho excessivo de peso posteriormente.<sup>84</sup> Em estudo com 436 crianças, Mueller et al. encontraram um aumento de 84% na prevalência de obesidade aos 7 anos de idade em crianças cujas mães utilizaram antibióticos no 2º ou 3º trimestres da gestação. Esse estudo observou ainda que as crianças nascidas por parto cesariano apresentavam risco 46% maior para desenvolver obesidade.<sup>85</sup> Especula-se que a composição da microbiota hospedeira comece a se estabelecer a partir dos 3-6 meses de vida, e que isso já possa ocorrer de forma disbiótica. Neste cenário, algumas alterações, como o aumento na abundância de Bifidobacteria e *S. aureus*, além do aumento de *Bacteroides spp.* foram relacionadas ao aumento de risco para desenvolvimento de obesidade na vida adulta.<sup>86;83</sup>

Estudos experimentais corroboram com a ideia de inter-relação entre composição da microbiota intestinal e medidas antropométricas. A identificação da microbiota intestinal através de PCR, utilizando o gene 16S ribossomal em ratos, identificou um padrão diferente entre os animais eutróficos e os obesos em relação a dois dos principais filos bacterianos, Firmicutes e Bacteroidetes. Uma redução de Bacteroidetes, associada a aumento proporcional de Firmicutes, foi observada na população obesa.<sup>87</sup>

Estudos clínicos também sugerem associação entre obesidade e microbiota intestinal. Os já mencionados dois filos de bactérias intestinais, Firmicutes e Bacteroidetes, também são dominantes no intestino humano. Diferenças na composição da microbiota intestinal entre obesos e eutróficos já foram demonstradas, com similar tendência a diminuição de Bacteroidetes na população obesa.<sup>81</sup> No geral, a população obesa apresenta aumento do índice Firmicutes/ Bacteroidetes e redução da diversidade bacteriana intestinal.<sup>88</sup> Apesar disso, resultados contraditórios também foram demonstrados.<sup>89</sup>

Diferenças taxonômicas entre obesos e eutróficos em nível de espécies bacterianas também estão disponíveis na literatura. A obesidade associou-se a níveis aumentados de *L. reuteri* e reduzidos de *M. smithii* e *B. vulgatus*.<sup>90; 91</sup>

Entretanto, embora as diferenças na composição da microbiota intestinal entre indivíduos obesos e eutróficos estejam evidentes, persiste a dúvida sobre o papel causal vs.

meramente consequência de hábitos nutricionais e de vida distintos que expliquem estas diferenças. Em relação a esse questionamento, existem evidências disponíveis na literatura, tanto em estudos experimentais, quanto em humanos, indicando que a microbiota age como contribuinte para etiologia da obesidade.

Em 2007, Backhed et al. mostraram que ratos estéreis são resistentes à obesidade e que, após introdução de flora intestinal, estão propensos a aumentar o balanço calórico e desenvolver depósitos de gordura e resistência à insulina.<sup>92</sup> Além disso, os animais colonizados com a microbiota intestinal de animais obesos obtiveram energia de maneira mais eficiente e desenvolveram gordura corporal mais rapidamente.<sup>93</sup>

A manipulação da microbiota intestinal com uso de probióticos, microrganismos vivos que chegam ao intestino em seu estado ativo e modificam a composição microbiana local, demonstrou impacto no peso corporal tanto em animais quanto em humanos. Algumas cepas bacterianas comumente utilizadas nestas preparações, como *L. acidophilus*, *L. fermentum* e *L. ingluviei* foram associadas ao ganho de peso.<sup>94</sup>

Outra evidência em humanos que aponta para alterações na microbiota intestinal como fator etiológico relacionado à obesidade é um relato de caso publicado em 2015, quando Alang et al. reportaram sobre uma paciente eutrófica que desenvolveu obesidade após receber transplante de microbiota intestinal de indivíduo obeso para tratamento de infecção por *Clostridium difficile* recorrente.<sup>95</sup>

O impacto das alterações na microbiota intestinal nas modificações de peso corporal também se apresenta de maneira inversa, ou seja, levando a perda ponderal. Em estudo experimental, Liou et al. demonstraram que ratos estéreis colonizados com microbiota intestinal de ratos pós-operados de cirurgia bariátrica, método cirúrgico de tratamento da obesidade, perderam peso através da redução de gordura corporal.<sup>96</sup> Outrossim, o uso de prebióticos, compostos fermentados que servem como nutrientes para determinadas bactérias alterando assim a composição da microbiota intestinal, associa-se a perda ponderal.<sup>97</sup> Diante desses achados, especula-se a possibilidade da manipulação da microbiota intestinal com a finalidade de atingir ou manter o peso e a composição corporal dentro dos parâmetros recomendados.

Além de impacto diretamente no peso, existem evidências da interferência da microbiota intestinal em alterações metabólicas relacionadas à obesidade.



Tabela 3: Principais Diferenças Encontradas na Microbiota Intestinal dos Obesos

<i>Análise</i>	<i>Característica nos Obesos</i>
<i>Geral</i>	↓ Diversidade
<i>Filos</i>	↑ Firmicutes, ↓ Bacteroidetes
<i>Algumas Espécies</i>	↑ <i>L. reuteri</i> , ↓ <i>M. smithi</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>A. muciniphila</i>
<i>Produção de AGCC</i>	↑ Propionato, ↓ Butirato

Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

### 1.5 DISBIOSE DA MICROBIOTA INTESTINAL E METABOLISMO

Embora os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal modifique o metabolismo na ocorrência de obesidade não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que a disbiose intestinal encontrada nestes pacientes altera as relações simbióticas existentes em situação de homeostase do hospedeiro. Dentre os mecanismos conhecidos, pode-se elencar o fato de as bactérias serem capazes de aumentar a extração energética da dieta, regular o metabolismo do tecido adiposo, interferir na resistência à insulina, induzir inflamação de baixo grau e participar da regulação do apetite através do eixo intestino-cérebro.<sup>93; 98; 99; 100</sup>

Conforme mencionado anteriormente, a disbiose intestinal leva a diferenças na composição filogenética da microbiota intestinal que podem interferir na produção de AGCC (butirato, acetato e propionato), com impacto direto na obtenção de energia da dieta.<sup>93</sup> O aumento de propionato foi descrito em obesos e potencialmente eleva a capacidade de extração de energia de alimentos antes não digeríveis por esses indivíduos.<sup>58</sup> Em contrapartida, obesos apresentam menor produção de butirato.<sup>101</sup> Além de regular a absorção, diferenças na produção dos AGCC também impactam no gasto e acúmulo de energia.<sup>102</sup> A administração de butirato a ratos obesos leva à perda ponderal devido ao aumento de gasto energético e oxidação lipídica.<sup>103</sup> A administração de acetato, outro subtipo de AGCC, resultou na redução da gordura corporal em ratos recebendo dieta rica em gordura.<sup>104</sup> Essas evidências indicam que a modulação da microbiota intestinal, que favorece a produção de um subtipo de AGCC em detrimento de outro, impacta não só na energia extraída da dieta, mas sim no balanço calórico final.

A disbiose intestinal também interfere no metabolismo do tecido adiposo. Estes efeitos podem ocorrer por mecanismos dependentes ou não dos AGCC. Dentre os mecanismos regulados pelos AGCC, incluem-se a capacidade de redução de lipólise e o aumento da

lipogênese, especialmente devido à produção de acetato e propionato.<sup>58</sup> A modulação dos AGCC é também responsável pelo aumento da expressão de proteínas relacionadas à termogênese no tecido adiposo marrom e no fígado, levando a redução de gordura corporal.<sup>58</sup> Outro mecanismo através do qual as bactérias intestinais impactam no tecido adiposo está relacionado à homeostase da bile. Estudo experimental mostrou que, através de antagonistas dos FXR, a microbiota intestinal regula a enzima colesterol-7-alfa-hidroxilase, que regula a síntese biliar a partir do colesterol, reduzindo assim os níveis circulantes de triglicerídeos e a transcrição de genes envolvidos na lipogênese.<sup>105</sup>

A disbiose da microbiota intestinal também está intimamente relacionada à resistência à insulina, ao controle glicêmico e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de DM2. Esta relação está intimamente ligada à secreção de incretinas, como o GLP-1 e PYY,<sup>106,58</sup> que ocorre pela ligação dos AGCC aos receptores GPR41 e GPR43, localizados no epitélio intestinal. O estímulo dos AGCC no receptor GPR41 é capaz de induzir a expressão de PYY, levando a redução do trânsito intestinal, a inibição da secreção pancreática de insulina e a redução do apetite. Através dos receptores GPR41 e GPR43, os AGCC ocasionam a liberação de GLP-1, que atua no pâncreas modulando a secreção de insulina, além de sua atuação no controle do apetite, explanada no decorrer deste trabalho.<sup>107</sup> Ainda nesse contexto, os AGCC atuam na resistência periférica à insulina, pois podem suprimir a gliconeogênese hepática, assim como a deposição de gordura induzida pela insulina no fígado e músculo esquelético.<sup>56</sup>

Sabe-se que a relação entre microbiota e metabolismo da glicose não ocorre somente pela sua composição e os metabólitos por ela produzidos, mas também devido à expressão genética microbiana, que modula diretamente funções metabólicas do hospedeiro.<sup>108</sup> A riqueza bacteriana, conceito relacionado à maior expressão genética da microbiota, relaciona-se à melhora na resistência à insulina e redução da inflamação sistêmica.<sup>109</sup>

A inflamação sistêmica de baixo grau é também uma característica presente na obesidade e no DM2 que sofre influência da microbiota intestinal. Os níveis de LPS sanguíneos, produzidos a partir da lise de bactérias gram negativas intestinais, relacionam-se ao aumento das citocinas pró-inflamatórias e ao ganho de peso e desenvolvimento de resistência a insulina.<sup>110</sup> Sabe-se ainda que os níveis de butirato circulante, que possuem propriedades anti-inflamatórias, estão reduzidos entre os obesos.<sup>111</sup> Corroborando esses achados, Kim et al. demonstraram que ratos alimentados com dieta hiperlipídica apresentaram alteração na composição filogenética da microbiota intestinal (aumento de *Enterobacteriaceae* e aumento da proporção Firmicutes/ Bacteroidetes), acompanhados do

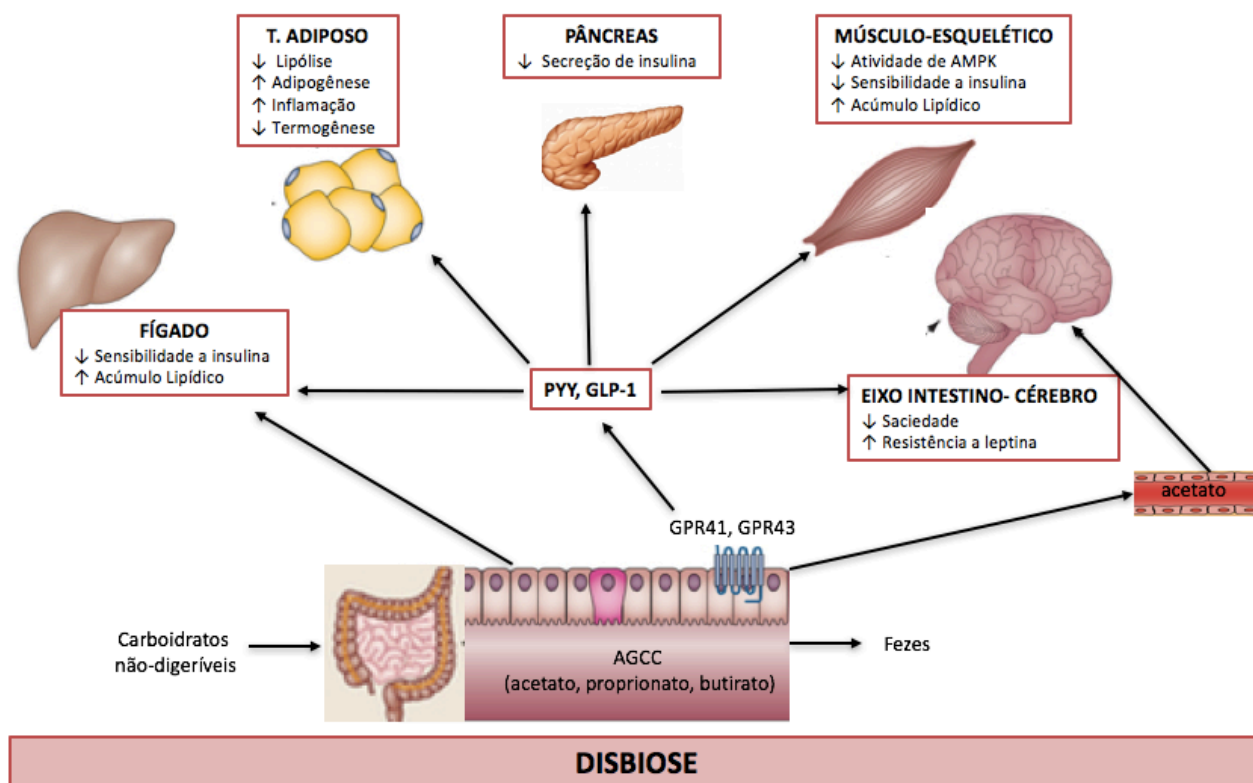
aumento dos níveis de endotoxinas, citocinas pró-inflamatórias, infiltração tecidual de macrófagos.<sup>112</sup>

Ilustrando o impacto metabólico sistêmico da microbiota intestinal no contexto da obesidade, estudo recente incluindo 292 dinamarqueses observou que uma menor diversidade na microbiota intestinal, característica marcante na microbiota dos obesos, está relacionada à inflamação sistêmica, resistência à insulina e dislipidemia, com consequente aumento do risco cardiovascular.<sup>109</sup> Vrieze et al. demonstrou que pacientes obesos apresentam melhora da resistência a insulina após receberam transferência de microbiota intestinal de pacientes saudáveis.<sup>113</sup>

Além dos aspectos supracitados, a microbiota intestinal também interfere no controle do apetite e na sensação de saciedade, comumente alterada no paciente com excesso de peso.<sup>114</sup> Isto ocorre através do eixo intestino-cérebro. O trato gastrointestinal e o SNC comunicam-se através de uma rota bidirecional de comunicação com estímulos simpáticos e parassimpáticos. Nervos aferentes localizados no intestino estão equipados com sensores mecânicos e químicos viscerais, cuja excitação pode levar a diferentes mecanismos regulatórios, incluindo o controle do apetite.<sup>115</sup> Um dos mecanismos propostos nesse controle é a formação dos AGCC, que atuam direta ou indiretamente junto ao SNC. Indiretamente eles regulam a sensação de saciedade e consequentemente a ingestão de alimentos através da liberação dos hormônios já citados, como o GLP-1 e o PYY, que são anorexígenos.<sup>116</sup> Outro mecanismo descrito é a atuação direta do acetato no SNC. O acetato pode ser absorvido no intestino e cruzar a barreira hematoencefálica, com efeito sob o hipotálamo, controlando o apetite e consequentemente as alterações ponderais.<sup>117</sup> Os AGCC regulam os mecanismos de resistência à ação central da leptina, hormônio da saciedade.<sup>118</sup> Em obesos, os níveis de leptina estão comumente elevados, porém com resistência central também aumentada, o que impede sua ação na inibição do apetite.<sup>119</sup>

Apesar destas evidências, dúvidas sobre o papel causal *vs.* consequencial da microbiota intestinal na etiologia da obesidade e na relação com ganho ou perda ponderal, além da relação de normalidade na composição corporal, persistem.

Figura 4: Disbiose da Microbiota Intestinal na Obesidade



Fonte: Adaptado de Canfora et al. (2015)<sup>58</sup>

## 1.6 INTERVENÇÕES PARA PERDA DE PESO E MICROBIOTA INTESTINAL

Existem vários padrões de tratamento utilizados para a perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, dentre eles: intervenções nutricionais, estímulo ao exercício físico, farmacoterapia, terapia comportamental e procedimentos cirúrgicos.<sup>120</sup>

De acordo com as diretrizes da Sociedade de Obesidade, todos os pacientes com IMC  $> 25\text{kg/m}^2$  (classificação baseada na avaliação de adultos jovens) devem ser avaliados quanto as comorbidades e necessidade de perda ponderal. Para paciente com IMC entre 25 e  $30\text{kg/m}^2$ , indica-se mudanças de hábitos de vida, incluindo mudança de hábitos alimentares e exercícios físicos. Se IMC  $> 30\text{kg/m}^2$ , ou  $> 27\text{kg/m}^2$  e presença de comorbidades, pode-se optar pela inclusão de terapia farmacológica. Em pacientes com IMC  $> 40\text{kg/m}^2$  ou  $> 35\text{kg/m}^2$  e presença de comorbidades, indica-se à cirurgia bariátrica. Rotineiramente, estipula-se uma meta de perda ponderal inicial de 5-10% do peso corporal em seis meses.<sup>121</sup>

As intervenções nutricionais fazem parte da primeira medida no tratamento da obesidade. Em seu posicionamento em 2016, Sociedade Americana de Nutrição elencou

algumas medidas eficazes, baseadas em evidências científicas, como intervenção para perda ponderal em paciente com sobrepeso ou obesidade. Dentre elas, encontram-se a redução de bebidas açucaradas, o controle do tamanho das porções, dietas com foco no balanço calórico (déficit calórico) e dietas com foco nos macronutrientes (dietas com baixo índice glicêmico).<sup>122</sup>

Outra intervenção importante no auxílio à perda de peso e modificação positiva da composição corporal, além de sua manutenção em longo prazo, é a prática de exercícios físicos.<sup>121</sup> De acordo com meta-análise de 2013, a adoção de programas para perda ponderal que incluem intervenções nutricionais associada ao exercício físico são superiores a essas medidas isoladamente. Comparada a exercícios físicos isolados, a terapia combinada é superior na perda de peso em seis meses e na manutenção em longo prazo. Já em relação às intervenções nutricionais isoladas, a terapia combinada não apresenta superioridade na redução ponderal em seis meses, porém mostrou-se mais efetiva em longo prazo.<sup>123</sup> A efetividade do exercício físico deve-se não apenas ao gasto energético imediato, mas também a obtenção e manutenção de massa muscular, que contribui para o aumento do gasto energético de repouso, mantendo um balanço calórico favorável.<sup>124</sup>

Apesar da relativa eficácia dessas terapias em promover a perda ponderal em curto prazo, a manutenção do peso tem piores resultados. Embora se reconheça sua eficácia limitada na mensuração da eficiência de um tratamento nutricional, ainda utiliza-se a manutenção da redução intencional de no mínimo 10% do peso corporal por período de 12 meses como parâmetro para sucesso terapêutico em longo prazo.<sup>125</sup> De acordo com revisão realizada por Butryn et al., os pacientes reganham em média 35% do peso perdido até 12 meses após interrupção da intervenção, e até 50% retornam ao peso inicial em 5 anos.<sup>126</sup> Em concordância, Safer et al. encontrou reganho de cerca de 60% do peso perdido nos primeiros 12 meses, e quase a totalidade dos pacientes recuperou todo o peso perdido dentro de 24 meses.<sup>127</sup>

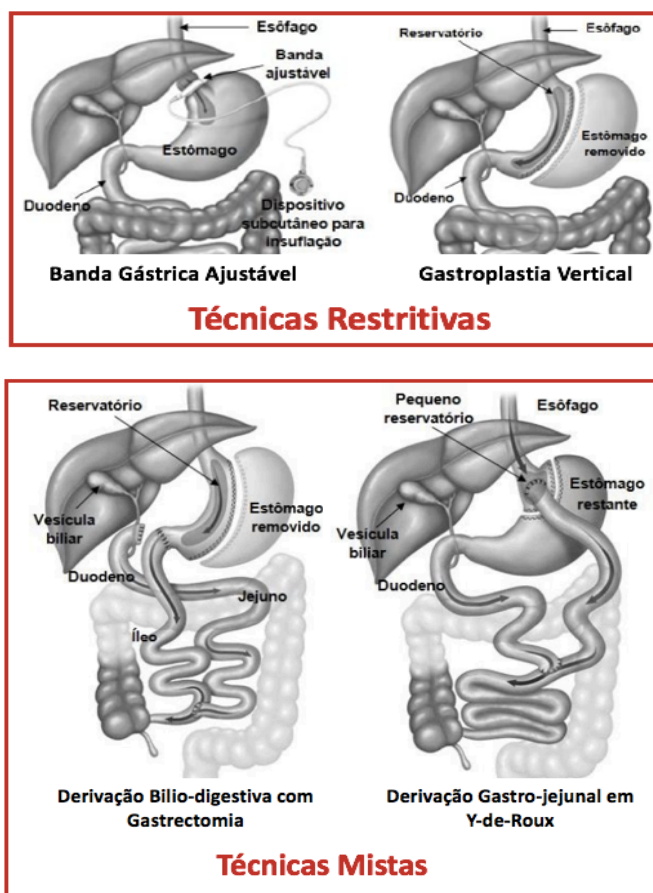
A adição de terapia farmacológica às mudanças de hábitos de vida pode ser adotada para paciente com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ou > 27 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades, e que não obtiveram resultados satisfatórios com os tratamentos anteriores.<sup>121</sup> Seu uso está associado ao aumento de sucesso na perda de 5-10% do peso corporal, porém os resultados não ocorrem em todos os pacientes, nem estão associados à redução do risco cardiovascular.<sup>128; 129</sup>

Para os pacientes portadores de obesidade de classe II e III (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> ou > 40 kg/m<sup>2</sup>) que não apresentam boa resposta ao tratamento clínico, o tratamento cirúrgico, através

de procedimentos bariátricos, é considerado a melhor terapia. Ele possibilita maior perda de peso e facilita sua manutenção em longo prazo, melhora das comorbidades e redução da mortalidade geral.<sup>130; 131</sup> As técnicas de cirurgia bariátrica dividem-se em 2 grupos: 1) Cirurgias Restritivas; 2) Cirurgias Mistas (predominantemente restritivas ou mal absorptivas) (Figura 5)<sup>132</sup>. As cirurgias exclusivamente restritivas, como a bandagem gástrica e a gastroplastia vertical, modificam exclusivamente o estômago e contribuem com o emagrecimento por reduzir a ingestão alimentar necessária para promover sensação de plenitude abdominal. Já as cirurgias mistas, além da redução da capacidade gástrica, alteram o intestino. Nesse cenário, a sensação de plenitude abdominal precoce obtida pela redução gástrica associa-se a disabsorção intestinal e a alteração das incretinas, resultando em mudanças metabólicas no período pós-prandial. Dentre essas, as técnicas mais conhecidas são as derivações bilio-digestivas com gastrectomia horizontal (técnica de Scopinaro) ou vertical (*duodenal switch*) que são predominantemente disabsortivas; e a derivação gastro-jejunal em Y de Roux (RYGB) (técnica de Fobi-Capella), predominantemente restritiva.

Idealmente, os procedimentos bariátricos devem oferecer baixo risco de mortalidade e morbidade, redução do excesso de peso superior a 50% (com sua manutenção em longo prazo) em pelo menos 75% dos pacientes, melhora da qualidade de vida com poucos efeitos colaterais, baixa taxa de reoperação por período inferior a dois anos, bem como ser reversível e reprodutível.<sup>133</sup> Por não haver definição estabelecida sobre o resultado insatisfatório a longo prazo, estudos divergem em defini-lo. Entretanto, estima-se que até 50% dos pacientes apresentam algum reganho de peso após 24 meses, e que 7-10% dos pacientes recaiam em seguimento pós-operatório em longo prazo.<sup>134</sup>

Figura 5: Principais Técnicas de Cirurgia Bariátrica



Fonte: Adaptado de Zeve et al. (2012)<sup>132</sup>

Considerando o exposto, fica claro que, embora existam várias alternativas terapêuticas à obesidade, seu tratamento é complexo e o resultado esperado muitas vezes não é atingido ou, especialmente, mantido. Recentemente, a facilidade no ganho de peso foi atribuída a características da microbiota intestinal, e sugeriu-se que a manipulação da mesma possa ser um alvo-terapêutico útil na manutenção do peso em longo prazo.<sup>135</sup>

A microbiota intestinal sofre alterações durante o processo de emagrecimento. Estudos clínicos demonstram que, paralelamente à perda de peso, intervenções nutricionais causam alteração na flora intestinal, promovendo uma diminuição da relação Firmicutes/Bacteroidetes.<sup>136</sup> A prática de exercícios físicos também modifica a microbiota intestinal, estando associada ao aumento da riqueza microbiana, à melhora da relação Firmicutes/Bacteroidetes e à proliferação das bactérias comensais, produtoras de ácido lático e butirato.<sup>137</sup> Em relação ao impacto da cirurgia bariátrica experimental na microbiota intestinal, estudos clínicos também evidenciaram redução na relação Firmicutes/Bacteroidetes,<sup>138; 139; 140</sup>

além de aumento da abundância bacteriana<sup>139</sup> e da abundância-relativa do filo Proteobacteria após a cirurgia.<sup>139; 141</sup>

Curiosamente, observa-se que, de maneira geral, as modificações observadas na microbiota intestinal dos pacientes com sobrepeso ou obesidade após intervenções para perda de peso torna-a mais semelhante à microbiota de indivíduos saudáveis. Essas modificações poderiam ser consideradas mera consequência das intervenções aplicadas, entretanto existem indícios de que elas contribuam para o processo de perda ponderal.

Uma das indicações desta contribuição é o fato de intervenções que têm como alvo direto a microbiota intestinal, como o uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos, já foram implicadas em perda ponderal e melhora de desfechos metabólicos.<sup>142; 143; 144</sup> Além disso, em relação à intervenção cirúrgica, a transferência da microbiota intestinal de ratos pós-operados de cirurgia bariátrica para ratos estéreis provocou diminuição da adiposidade destes, corroborando para efeito causal da alteração da microbiota nos desfechos.<sup>96</sup> Esses resultados sugerem que a alteração da microbiota intestinal possa ser um mecanismo adicional independente responsável pelo resultado das intervenções para perda de peso.

As evidências expostas demonstram a existência de associação da microbiota intestinal com o sobrepeso/ obesidade, assim como com as mudanças no peso e composição corporal. Entretanto, a causalidade desta associação, assim como a magnitude desta contribuição em humanos, precisa de maior investigação.

Este estudo objetiva investigar amplamente a relação entre intervenções para perda de peso e microbiota intestinal, além do impacto dessas mudanças no metabolismo humano. Considerando que os resultados existentes nesse campo são oriundos de pesquisas heterogêneas, que incluíram poucos pacientes e deixaram múltiplas lacunas, este estudo irá revisar sistematicamente as evidências disponíveis na literatura a fim de obter conclusões mais abrangentes. Descobertas nesta área poderão ter impacto positivo no desenvolvimento de novas terapias para essa patologia tão prevalente e grave. Especula-se, por exemplo, que a manipulação da microbiota intestinal poderá tornar-se uma nova ferramenta terapêutica no tratamento do sobrepeso/ obesidade no futuro.



## 2 QUESTIONAMENTO

Qual o impacto de diferentes intervenções para perda ponderal na microbiota intestinal de pacientes com sobrepeso ou obesidade?

### **3 HIPÓTESES**

As intervenções para perda de peso impactam na microbiota intestinal aumentando a diversidade microbiana e reduzindo o índice Firmicutes/ Bacteroidetes, assemelhando-se a de pacientes saudáveis.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Analisar o impacto de diferentes intervenções para perda de peso na microbiota intestinal de indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- 1) Correlacionar o impacto de diferentes intervenções para perda de peso na microbiota intestinal de indivíduos com sobrepeso ou obesidade com suas consequências clínicas (medidas antropométricas, composição corporal e desfechos metabólicos);
- 2) Realizar uma revisão sistemática a respeito das evidências na literatura sobre o impacto de intervenções nutricionais para perda de peso na microbiota intestinal de indivíduos com sobrepeso ou obesidade;
- 3) Realizar uma revisão sistemática a respeito das evidências na literatura sobre o impacto de intervenções cirúrgicas para perda de peso microbiota intestinal de indivíduos com sobrepeso ou obesidade;
- 4) Realizar uma revisão sistemática a respeito das evidências na literatura sobre o impacto de intervenções para perda ponderal diretas na microbiota intestinal (uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos) de indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

## 5 JUSTIFICATIVA

Diante da incidência crescente de indivíduos com sobrepeso ou obesidade, da gravidade dos desfechos associados e do grande impacto financeiro gerado, é fundamental compreender a fisiopatologia do ganho excessivo de peso, assim como identificar novos alvos-terapêuticos. Com a realização do presente trabalho, espera-se compreender a relação da microbiota intestinal com o sobrepeso/ obesidade e seus tratamentos. As mudanças observadas na microbiota poderão elucidar bactérias importantes nesse processo, que poderão servir como novos alvos-terapêuticos no tratamento da obesidade. Especula-se que a manipulação da microbiota intestinal, através do uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos, por exemplo, possam auxiliar na perda de peso e/ ou na manutenção do peso e composição corporal adequados. Ou seja, este trabalho justifica-se por representar um avanço do conhecimento sobre doença grave, de proporções epidêmicas e crescentes.

## 6 MÉTODOS

### Intervenções para Perda Ponderal e Modificações na Microbiota Intestinal de Pacientes com Sobrepeso ou Obesos – Uma Revisão Sistemática

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as normas sugeridas pelo “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” para elaboração de revisões sistemáticas de estudos com intervenções.<sup>145</sup>

#### 6.1 QUESTIONAMENTO DE PESQUISA:

Esta revisão visa responder ao questionamento sobre qual o impacto de intervenções para perda ponderal peso (nutricionais, cirurgia bariátrica e uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos) na microbiota de indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

#### 6.2 PROTOCOLO E REGISTRO:

O protocolo para esta revisão sistemática foi previamente registrado na plataforma PROSPERO (CRD42015030003) e está disponível através do website (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>).<sup>146</sup>

#### 6.3 CRITÉRIO DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS:

Os estudos incluídos nesta revisão foram baseados nos seguintes critérios: delineamento observacionais com intervenções para perda de peso (quasi-experimentos) ou ensaios clínicos, randomizados ou não, que avaliaram a microbiota intestinal em indivíduos adultos ( $\geq 18$  anos) com sobrepeso ou obesos. A classificação de sobrepeso e obesidade foi definida pelo IMC e era dependente da etnia dos pacientes.<sup>147</sup> As intervenções para perda de peso incluíram intervenções nutricionais, cirurgia bariátrica e uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos, quando utilizados com esse objetivo no estudo. Artigos em duplicata foram excluídos manualmente.

#### 6.4 BASES DE DADOS:

As seguintes bases de dados foram consultadas, incluindo artigos publicados até novembro de 2016: MEDLINE (via *Pubmed*), EMBASE, *Science Direct*, *the Cochrane*

*Central Register of Controlled Trials*, e LILACS. Não foram utilizadas restrições para data ou idioma durante a condução da busca por artigos nas bases de dados.

#### 6.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA:

Não foram identificadas revisões sistemáticas nas bases de dados MEDLINE (via *Pubmed*) ou *Cochrane Database* endereçadas a mesma questão de pesquisa no momento do início deste trabalho.. A busca pelos artigos nas bases de dados utilizou os termos ‘obesidade’ ou ‘sobrepeso’ e ‘microbiota intestinal’ ou ‘microbioma’ e termos relacionados. A fim de ampliar nossa busca por artigos, não foram utilizados termos referindo-se ao tipo de intervenção ou controles. A busca pelos artigos foi realizada em dezembro de 2015, e atualizada em novembro de 2016, conforme detalhado em anexo (Anexo A). Artigos potencialmente elegíveis foram buscados também nas listas de referências e materiais não publicados (“literatura cinzenta”).

#### 6.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS:

Os artigos foram analisados em duas etapas. Inicialmente, títulos e resumos foram analisados por dois revisores independentes quanto aos critérios de inclusão/ exclusão. A seguir, os artigos remanescentes foram analisados através da leitura na íntegra, identificando-se os artigos elegíveis. As discordâncias foram resolvidas através de decisão consensual entre os dois revisores, ou através da opinião de um terceiro revisor. A análise de concordância entre os revisores foi acessada através do Coeficiente de Kappa.<sup>148</sup>

#### 6.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS:

Dois revisores independentes obtiveram os dados pré-definidos dos artigos. Os dados obtidos foram: identificação do estudo, descrição da população, delineamento do estudo, descrição da intervenção e dos desfechos.

O desfecho principal considerado foi a avaliação da microbiota intestinal (abundância bacteriana total, riqueza, alfa e beta diversidades, e composição taxonômica bacteriana [filos, gêneros e espécies]).

Os desfechos secundários considerados incluíram dados antropométricos (peso corporal, IMC, circunferência da cintura [CC] e percentual de gordura corporal) e parâmetros

metabólicos (pressão arterial sistólica [PAS] e diastólica [PAD], glicemia plasmática de jejum, insulinemia de jejum, hemoglobina glicosilada [HbA1C], índice de resistência à insulina [HOMA-IR], colesterol total e frações, triglicerídeos, proteína C reativa, interleucina-6 [IL-6]). Esses dados foram coletados quando disponíveis. Um terceiro revisor certificou-se da extração integral e correta dos dados.

#### 6.8 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS:

Para avaliar a qualidade dos estudos com delineamento ensaio clínico randomizado (ECR), a ferramenta “*Cochrane Collaboration’s tool for assessing the risk of bias (RoB)*” foi utilizada.<sup>145</sup> Essa ferramenta verifica os seguintes critérios: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e avaliadores, cegamento dos avaliadores dos desfechos, dados relacionados aos desfechos incompletos, relato seletivo dos resultados, outras fontes de viés em potencial. As evidências foram classificadas como baixo, incerto ou alto risco de viés. Para os ensaios clínicos não-randomizados (ECNR), foi utilizada a ferramenta “*Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies (RoBANS)*”.<sup>149</sup> Essa ferramenta inclui a avaliação da seleção dos pacientes, variáveis de confusão, medidas de exposição, cegamento dos avaliadores dos desfechos, dados relacionados aos desfechos incompletos, relato seletivo dos resultados. O risco de viés foi estimado através dos critérios do RoBANS e cada aspecto avaliado recebeu escore de baixo, incerto ou alto risco de viés.

#### 6.9 SÍNTESE DOS DADOS E ANÁLISE:

Esta revisão sumariza e critica os resultados disponíveis na literatura sobre modificações na microbiota intestinal relacionadas a intervenções para perda ponderal em indivíduos com sobrepeso e obesos. Uma síntese qualitativa será apresentada.

#### 6.10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO:

Por tratar-se de estudo que avalia evidências previamente geradas e já disponíveis na literatura, este trabalho apresenta limitações como falta de detalhamento dos artigos incluídos, violações de protocolo não descritas, e principalmente, a heterogeneidade dos estudos envolvidos, que poderá ocasionar dificuldade em generalizações das conclusões observadas.

#### 6.11 ASPECTOS ÉTICOS:

Por tratar-se de estudo de revisão de dados já publicados e de domínio público, este trabalho não necessita de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (Resolução CNS 466/12).



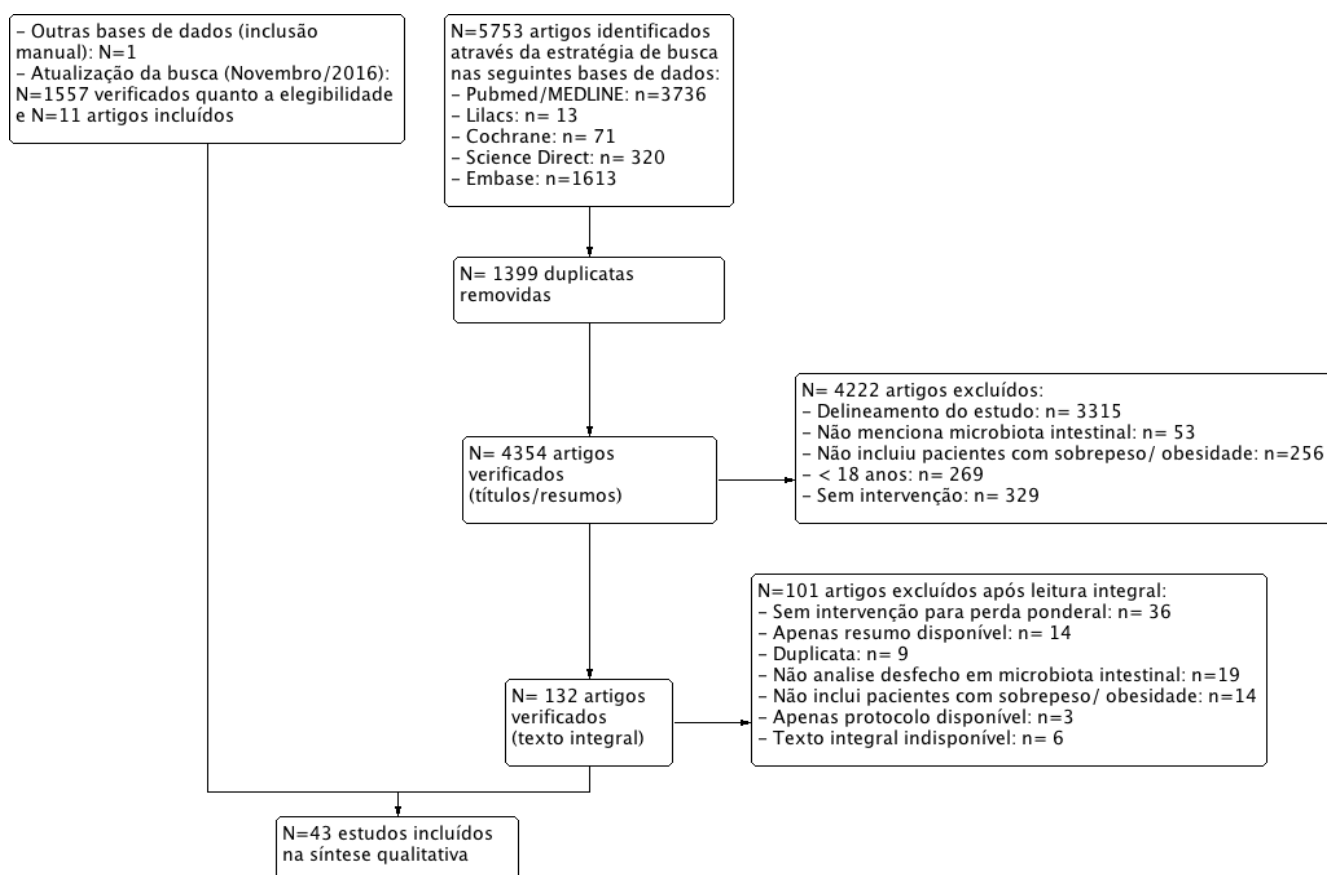
## 7 RESULTADOS

### REVISÃO SISTEMÁTICA:

#### 7.1 BUSCA DOS ARTIGOS NAS BASES DE DADOS

No total, foram identificados 7311 artigos e, após exclusão manual dos artigos em duplicata e não-elegíveis, 43 artigos originais foram incluídos. O fluxograma detalhado de inclusão dos artigos está apresentado na Figura 6, de acordo com o modelo proposto pelo PRISMA.<sup>150</sup> O grau de concordância entre os revisores para inclusão dos artigos foi 0,9, calculado pelo Coeficiente de Kappa. Os estudos foram classificados baseados nos tipos de intervenção conforme segue: 1) Intervenções Nutricionais; 2) Intervenções Cirúrgicas; 3) Intervenções na Microbiota (prebióticos, probióticos ou simbióticos). Os resultados serão apresentados de acordo com esta classificação.

Figura 6: Fluxograma de Seleção dos Estudos (Revisão Sistemática)



Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

## 7.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram incluídos 43 estudos. Quanto ao tipo de intervenção, 17 estudos avaliaram intervenções nutricionais, 11 envolveram cirurgias e 15 realizaram intervenções diretas na microbiota intestinal. Dentre os estudos incluídos, 25 (59%) foram publicados nos últimos 3 anos. Diferentes delineamentos foram observados, incluindo 17 (40%) ensaios clínicos randomizados (ECR) (40%), 15 (35%) ensaios clínicos não-randomizados (ECNR), 8 (20%) quase-experimentos e 2 (5%) estudos observacionais transversais. Geograficamente, 27 (65%) dos estudos foram realizados na Europa, 10 (23%) na Ásia e 5 (12%) na América do Norte. Considerando os critérios de seleção dos pacientes incluídos, 11 (26%) incluíram apenas mulheres e 6 (14%) incluíram apenas homens e 25 (60%) incluíram ambos os sexos. A idade dos pacientes incluídos variou entre 19 – 73 anos. O tipo de intervenção utilizada apresentou importante diferença entre os estudos, e a duração da mesma variou entre 7 e 52 semanas, com seguimento de até 2 anos. Em todos os estudos incluídos a avaliação da microbiota intestinal foi obtida no início e ao término das intervenções, tendo sido reportada como desfecho.

Diversas técnicas de biologia molecular distintas foram utilizadas na avaliação da abundância e perfil taxonômico da microbiota intestinal, e alguns estudos optaram pelo uso de mais de uma técnica. Cinco estudos (11%) obtiveram um perfil da diversidade genética utilizando DGGE, 20 estudos (46%) utilizaram ao menos uma técnica de análise com alvo (FISH usando sondas ou PCR usando *primers*), 13 estudos (30%) realizaram técnica baseada no gene 16S ribossomal e 10 estudos (23%) utilizaram sequenciamento completo do DNA (metagenômica). Além disso, um estudo utilizou modelo matemático computacional (*CASINO tool*) para prever a resposta microbiana a intervenções dietéticas, enquanto alguns realizaram análise de expressão genética (HITchip).

Além da avaliação de abundância microbiana e perfil taxonômico, alguns dos estudos também apresentaram medidas de metabólitos e expressão genética de rotas metabólicas bacterianas que estavam além do escopo desta revisão e, portanto, não serão discutidas nesse trabalho. Detalhes adicionais sobre as técnicas de biologia molecular utilizadas nos estudos incluídos estão disponíveis no Anexo B.

## 7.3 INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS

Essa revisão incluiu 17 artigos com dados de 11 diferentes ensaios clínicos que avaliaram mudanças na microbiota após intervenções nutricionais para perda de peso (Tabela

4). Dentre estes, apenas 5 (45%) eram ECRs.<sup>81; 151; 152; 153; 154</sup> O número de pacientes incluídos em cada estudo variou entre 12 e 56 [média 30, desvio-padrão (DP): 16].

A composição da microbiota intestinal foi avaliada através de diferentes técnicas de biologia molecular. Entre os 11 ensaios clínicos, um (9%) usou FISH,<sup>153</sup> três (28%) usaram apenas sequenciamento de alto desempenho com sequência específica (16S rRNA),<sup>81; 152; 155</sup> três (28%) usaram apenas sequenciamento de alto desempenho de sequência total (metagenômica),<sup>151; 156; 157</sup> e os últimos quatro (36%) usaram combinação de técnicas de biologia molecular, incluindo as já mencionadas, PCR, DGGE e ferramentas computacionais.<sup>158 154; 159; 160</sup>

O primeiro ensaio clínico a avaliar o impacto de intervenção para perda ponderal (dieta pobre em gordura vs. pobre em carboidrato) na microbiota intestinal foi publicado em 2006, e os resultados não demonstraram diferenças na abundância bacteriana.<sup>81</sup> Entretanto, foram descritas importantes diferenças interpessoais na composição bacteriana, e ainda redução percentual do filo Firmicutes e aumento do filo Bacteroidetes, correlacionados a perda ponderal. A partir desse resultado, diversos ensaios clínicos semelhantes foram realizados.

Considerando todos os ensaios clínicos incluídos, a abundância bacteriana foi estudada em apenas 6 deles. Dentre esses, 5 realizaram intervenções hipocalóricas, que resultaram em redução da abundância bacteriana em 3 deles (60%)<sup>153; 160; 161</sup> e ausência de impacto nos demais (40%).<sup>81; 155</sup> O único estudo que avaliou abundância bacteriana após intervenção não-hipocalórica, porém com redução de ingestão de gordura, demonstrou aumento na abundância bacteriana, apesar de perda ponderal comparável.<sup>158</sup>

Outro critério avaliado foi a riqueza microbiana intra-indivíduo (diversidade alfa), reportada em 4 estudos. Destes, 2 (50%) observaram aumento da riqueza após intervenção,<sup>152; 159</sup> e os demais (50%) não observaram impacto nesse quesito.<sup>156; 157</sup>

A análise taxonômica microbiana foi realizada em todos os ensaios clínicos, entretanto a apresentação dos resultados varia de acordo com a técnica de biologia molecular utilizada (com ou sem alvo microbiano). A análise de filios bacterianos foi realizada em 8 estudos, nos quais 5 não observaram impacto,<sup>89; 151; 154; 156; 157</sup> 2 demonstraram aumento da abundância de Bacteroidetes com redução de Firmicutes,<sup>81; 158</sup> e 1 observou o efeito oposto nesses filios.<sup>155</sup>

A abundância relativa entre as espécies foi acessada em 10 estudos. Dentre eles, 6 ensaios clínicos usaram intervenções semelhantes (dietas hipocalóricas, pobres em carboidratos e ricas em proteínas), e todos demonstraram redução em *Roseburia spp.*,

*Eubacterium rectale* e outras espécies pertencentes ao *Clostridium Cluster XIVa*, assim como redução na abundância relativa de *Bifidobacterium sp.*<sup>89; 154; 155; 156; 159; 160</sup> Em contraste, o único ensaio clínico com intervenção não-hipocalórica porém pobre em gorduras encontrou aumento em *Clostridium Cluster IV*, *Bifidobacterium sp.*, *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*.<sup>158</sup> O impacto nas espécies *Lactobacillus sp.*, *A. muciniphila* e *F. prausnitzii* não foi consistente entre os estudos, entretanto observou-se tendência de aumento na abundância relativas das mesmas.<sup>152; 155; 157; 158</sup>

Dentre os ensaios clínicos incluídos, 3 destacaram a importância das diferenças intrapessoais na composição microbiana e sua consistência temporal, apesar das intervenções nutricionais.<sup>81; 160; 161</sup> Adicionalmente, maior contagem de genes bacterianos, assim como maior abundância de *Akkermansia muciniphila*, correlacionaram-se com melhores parâmetros metabólicos, enquanto a abundância do grupo *Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus* relacionou-se com pior perfil metabólico e ganho de peso.<sup>159; 162; 163</sup> Além disso, outro estudo sugeriu que a composição microbiana inicial é preditora de sucesso na perda ponderal após intervenções hipocalóricas, associando frequência aumentada de *Akkermansia muciniphila* e *Dialister*, juntamente com abundância de *Gordonibacter*, *Alistipes* and *Symbiobacterium*, como preditores de sucesso na perda ponderal e sua manutenção.<sup>157</sup>

Conforme esperado, intervenções com restrição de carboidratos melhoraram parâmetros metabólicos, incluindo redução na glicemia de jejum, HOMA-IR, lipídeos séricos e marcadores anti-inflamatórios. Diversas correlações entre taxas bacterianas e parâmetros metabólicos foram descritas nos estudos: *Akkermansia muciniphila* apresentou correlação negativa com glicemia de jejum e triglicérides,<sup>162</sup> além de com síndrome metabólica no geral;<sup>157</sup> *Bifidobacterium* correlacionou-se positivamente com insulina plasmática;<sup>161</sup> *Faecalibacterium prausnitzii* apresentou correlação inversa com marcadores inflamatórios.<sup>156</sup> Usando ferramenta computacional, Shoaie et al. correlacionou baixa contagem de genes bacterianos a produção de diversos aminoácidos e doenças metabólicas, além de demonstrar que intervenções nutricionais são capazes de reduzir esses produtos bacterianos, levando à melhora da sensibilidade à insulina e a redução do risco cardiometabólico.<sup>163</sup> Considerando esses ensaios clínicos, não foi possível correlacionar a quantidade de perda de peso com mudanças específicas na composição da microbiota intestinal.

Tabela 4. Características dos Estudos com Intervenções Nutricionais

Tabela 4: Características dos estudos com intervenções nutricionais									
ESTUDO		INTERVENÇÃO			POPULAÇÃO		DESFECHOS		
Identificação	Delineamento	Descrição	Seguimento	n	Descrição	Microbiota	Antropometria	Impacto Metabólico	
Ley et al., 2006	ECR Paralelo	Restrição de gorduras vs. Restrição de carboidratos	52 sem	14	Gênero: 64% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 30.0-43.0 Norte Americanos Idade (anos): 45.8 ± 9.5 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando metabarcoding do gene 16S rRNA (capillary sequencing). <i>Resultados:</i> Importantes diferenças inter-pessoais (70% da microbiota era única para cada indivíduo) com constância considerável. Ambas as dietas não tiveram impacto na abundância bacteriana, ↓Firmicutes, ↑Bacteroidetes (correlacionado com % de perda de peso).	—	—	
Duncan et al., 2007 φ	ECR com cross-over	3-7d manutenção de peso, 8 sem de dietas (4 sem/cada): rica em proteínas e pobre em carboidratos (RPPC) ou rica em proteínas e carboidratos moderados (RPCM)	9 sem	20	Gênero: 100% masc IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 35.4 ± 0.9 Europeus Idade (anos): 36.7 ± 2.3 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Abundância bacteriana e composição usando sondas de DNA (FISH). <i>Resultados:</i> Intervenções para perda ponderal: ↓Contagem total bacteriana; Sem impacto em <i>Bacteroides</i> ou <i>Clostridium</i> cluster XIVa, IX ou I, mas ↓subgrupo <i>Roseburia</i> spp. e subgrupo <i>E. rectale</i> do cluster XIVa e <i>Bifidobacterium</i> , correlacionado com ↓ingestão de carboidratos.	-RPPC: ↓5.8%PC, ↓13.3% GC -RPMC: ↓4.0%PC, ↓10.5% GC	-RPPC: ↓10.5% GJ, ↓45.8% HOMA-IR, ↓7.5% colesterol total -RPMC: ↓5.6% GJ, ↓14.9% HOMA-IR, ↓17.2% colesterol total	
Duncan et al., 2008 φ				23	Gênero: 100% masc IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 20.0-44.0 Europeus Idade (anos): NA Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Abundância bacteriana e composição usando sondas de DNA (FISH). <i>Resultados:</i> Intervenções para perda de peso (RPPC e RPMC) : ↓Contagem total bacteriana; Filos: sem impacto na abundância de Bacteroidetes ou Firmicutes, entretanto ↓ os produtores de butirato nesse filo ( <i>Roseburia</i> spp. + <i>E. rectale</i> , pertencentes ao <i>Clostridium</i> ), especialmente na RPPC; ↓ <i>Bifidobacterium</i> .	-RPPC: ↓5.8%PC, ↓13.3% GC -RPMC: ↓4.0%PC, ↓10.5% GC	-RPPC: ↓10.5% GJ, ↓45.8% HOMA-IR, ↓7.5% colesterol total. -RPMC: ↓5.6% GJ, ↓14.9% HOMA-IR, ↓17.2% colesterol total	
Russel et al., 2011 φ				17	Gênero: 100% masc IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 36.1 ± 5.6 Europeus Idade (anos): 56.3 ±12.1 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Abundância bacteriana e composição usando sondas de DNA (FISH). <i>Resultados:</i> ↓Contagem total bacteriana e ↓produtores de butirato ( <i>Roseburia</i> spp./ <i>E. rectale</i> ( <i>Lachnospiraceae</i> )), embora não tenha impactado na abundância de <i>F. prausnitzii</i> (um dos principais produtores de butirato).	-RPPC: ↓5.7% PC -RPMC: ↓3.5% PC	—	

Walker et al., 2011 η	ECR com cross-over	1 sem manutenção (M) do peso, 6 sem de dietas (3 sem/cada): grãos integrais (I) ou refinados (R), 3 sem de dieta hipocalórica rica em proteínas e pobre em carboidratos (RPPC)	10 sem	14	Gênero: 100% masc IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 39.3 ± 1.4 Europeus Idade (anos): 54.0 ± 4.0 Comorbidades: SM	<p><i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando metabarcoding do gene 16S rRNA (capillary sequencing). Composição microbiana por PCR de grupos-específicos (qPCR). Perfil de comunidade microbiana (DGGE).</p> <p><i>Resultados:</i> Perfis de comunidade bacteriana foram constants entre os indivíduos dentro de cada dieta.</p> <p>-I: ↑<i>Clostridium</i> Cluster IV (<i>Ruminococcaceae</i>), <i>E. rectale</i> e <i>Roseburia spp.</i> (Firmicutes).</p> <p>-RPPC: ↓<i>E. rectale</i>, <i>Roseburia spp.</i> (Firmicutes) e <i>Collinsella aerofaciens</i> (Actinobacteria).</p> <p>-Sem impacto das dietas nos filos bacterianos ou archaea; e sem impacto em <i>F. prausnitzii</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Bacteroides</i>.</p>		
Salonen et al., 2014 η					<p><i>Metodologia:</i> Abundância e composição bacteriana (HITChip microarray).</p> <p><i>Resultados:</i></p> <p>-I: ↓Abundância bacteriana e diversidade alfa, ↑<i>Clostridium</i> Cluster IV (<i>Ruminococcaceae</i>), ↓<i>Clostridium</i> Cluster XIVa.</p> <p>-AR: ↑Actinobacteria, <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Bacteroides vulgatus</i>, <i>Prevotella oralis</i> e ↓<i>Ruminococcaceae</i>.</p> <p>-RPPC: ↓Abundância microbiana, ↓<i>Bifidobacterium</i>, ↑<i>Lactobacillus</i>.</p> <p>-I e RPPC: No geral, as diferenças individuais foram mais importantes que a variação obtida com as dietas, que foram maiores nos indivíduos com menor diversidade microbiana inicial.</p>		-I: Sem impacto na GJ, insulina ou HOMA-IR comparado com M. -AR: Sem impacto na GJ, insulina ou HOMA-IR comparado com M. -RPPC: Sem impacto na GJ, ↓37.4% insulina, ↓36.6% HOMA-IR	
Cotillard et. al, 2013 δ	ECNR	6sem hipocalórica, RPPC, rica em fibras + 6sem de manutenção do peso -Subgrupos baseados na contagem bacteriana: muitos genes bacterianos (MGB) ou poucos genes bacterianos (PGB)	12 sem	49	Gênero: 84% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 33.2 ± 0.5 Europeus Idade (anos): 25.0-65.0 Comorbidades: NA	<p><i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando sequenciamento de alto desempenho (SOLiD).</p> <p><i>Resultados:</i></p> <p>- Pré-intervenção: PGB- 40%, MGB- 60%. Identificação de 18 clusters bacterianos, todos mais abundantes nos indivíduos com MGB.</p> <p>-Pós-intervenção: ↑diversidade bacteriana nos indivíduos de MGB. Espécies: ↓<i>E. rectale</i> e <i>Bifidobacterium spp.</i> A maioria dos clusters bacterianos sofreram mudanças transitórias durante a intervenção, mas algumas mudanças que favorecem a semelhança dos indivíduos PGB com os de MGB foram persistentes.</p>	↓5.8% PC, ↓5.4%CC, ↓3.5% GC*	↓4% GJ, ↓34.8% insulina, ↓31.6% HOMA-IR, ↓15.9% colesterol total, ↓14% HDL, ↓15% LDL, ↓21% triglicerídeos, ↓22.7%PCR, ↓16.8% IL-6

Kong et al., 2013 δ		6sem hipocalórica, RPPC, rica em fibras + 6sem de manutenção do peso -Subgrupos baseados na trajetória de peso: A, B perderam mais na 1a fase; A continua perdendo e B estabiliza na 2a fase. C perde menos peso e reganha rapidamente.	50	Gênero: 84% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 27.0-38.0 Europeus Idade (anos): 25.0-65.0 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana por PCR de grupos-específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> -Basal: O grupo <i>Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus</i> era mais abundante no cluster C. Sem diferenças em <i>C. leptum</i> , <i>C. coccoides</i> , <i>Bacteroides/Prevotella</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>E. coli</i> , e <i>F. prausnitzii</i> entre os grupos.	Mês 12(t0-12): -A: ↓10% PC, ↓9.2% CC, ↓2.8% GC* -B: ↓5% PC, ↓6.3% BC, ↓1.9% GC* -C: ↓1.5%PC, ↓1.6% CC, ↓0.95% GC*	Mês 12(t0-12): -A, B e C: Sem impacto na GJ, insulina, HbA1c ou HOMA-IR; Sem impacto nos lipídeos séricos ou marcadores inflamatórios (PCR, IL-6)
Shoae et al., 2015 δ		Simulação computacional da mesma intervenção de Cotillard et al. (2013)	45	Gênero: 83% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 33.2 ± 0.5 Europeus Idade (anos): 25.0-65 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Análise computacional de comunidades microbianas usando a ferramenta CASINO. <i>Resultados:</i> -Basal: dominância de <i>E. coli</i> , <i>F. prausnitzii</i> e 4 espécies associadas a <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i> , e <i>Lactobacillus</i> . -Pós-intervenção: Indivíduos MGB: ↑ <i>B. thetaiotaomicron</i> e ↓ <i>L. reuteri</i> e <i>F. prausnitzii</i> . Indivíduos PGB: ↓ <i>L. reuteri</i> .	—	—
Dao et al., 2015 δ		6sem hipocalórica, RPPC, rica em fibras + 6sem de manutenção do peso  -Subgrupos: ricos ou pobres em A. <i>muciniphila</i> (RAK, PAK)	49	Gênero: 83% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 32.5 ± 1.0 (RAK), 33.0 ± 0.9 (PAK) Europeus Idade (anos): 45.0 ± 12.0 (RAK), 39.0 ± 12.0(PAK) Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando sequenciamento de alto desempenho (SOLiD). Composição microbiana de grupos-específicos usando PCR (qPCR). <i>Resultados:</i> -Basal: 70% das espécies eram mais abundantes em RAK. -Pós-intervenção: Grupo RAK tinha ↓ <i>A. muciniphila</i> .	-Basal: RAK vs. PAK: RAK tinha relação cintura-quadril mais baixa e menor tamanho de adipócitos; -Pós-intervenção: Sem impacto no PC entre os grupos.	-Basal: RAK vs.PAK: RAK tinha menores níveis de GJ, insulina, HOMA-IR e leptina; -Pós-intervenção: RAK apresentou maior melhora na homeostase de glicose e lipídeos séricos.
Simoes et al., 2014	ECNR	6 sem de dieta com muito baixa caloria (MBC), RPPC, seguido de manutenção do peso.	52 sem	16 Gênero: 62% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 34.5 ± 2.6 Europeus Idade (anos): 35.8 ± 7.7 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Composição e diversidade microbiana (qPCR, DGGE e FISH). <i>Resultados:</i> -qPCR: ↓Abundância bacteriana, ↓ <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> e ↑ <i>Bacteroides</i> . - FISH: ↓ <i>Roseburia/grupo E. rectale</i> e ↓ <i>Bifidobacterium</i> e ↑ <i>Ruminococcus</i> . As mudanças na microbiota intestinal foram correlacionadas com ingestão alimentar, e não com perda de peso. Grande semelhança intra-indivíduo em todos os momentos.	↓9.2% PC, ↓11.4% CC, ↓7.6% GC* <sup>•</sup>	↓5.2% GJ, ↓8.6% insulina, ↓6.5% colesterol total, ↑15.3% HDL, ↓33.3% triglicerídeos
Remely et al., 2015	ECNR	Manutenção do peso, pobre em gorduras e produtos animais, rica em frutas e verduras.	16 sem	33 Gênero: NA IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 46.6 ± 11.1 Europeus Idade (anos): 43.0	<i>Metodologia:</i> Composição e diversidade microbiana (qPCR de fragmentos do gene 16S rRNA). <i>Resultados:</i> ↑ Abundância bacteriana, ↓relação F/B, ↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> Cluster IV (↑ <i>F. prausnitzii</i> ), <i>A. muciniphila</i> e Archaea; ↓ <i>Clostridium</i> Cluster XIVa.	↓6% PC, ↓5.5% GC* <sup>•</sup>	—

					±13.8 Comorbidades: NA			
Remely et al., 2016	ECNR	Dieta para redução de peso corporal conforme recomendação DACH – DM2 dependentes de insulín (DM2i) vs. Controles Obesos (CtOb) vs. Controles Magros	16 sem	56	Gênero: 57% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 38.4 ± 5.1 (DM2), 33.7 ± 4.2 (CtOb) Europeus Idade (anos): 23.0-67.0 Comorbidades: DM2i	Metodologia: Taxonomia microbiana usando metabarcoding do gene 16S rRNA (Illumina MiSeq). Resultados: Sem diferenças no total de bacterias entre os grupos no período basal ou após intervenção. A relação F/B estava aumentada em DM2i em comparação com controles, especialmente devido a Clostridiales e Lactobacilli. -Grupo DM2i: intervenção causou ↑ da abundância relativa de <i>F. prausnitzii</i> e <i>A. muciniphila</i> .		
Louis et al., 2016	ECNR	52 sem de programa multidisciplinar para perda de peso, com MBC, rica em fibras (3m), com substituição gradual para alimentação padrão (8 sem), seguido de manutenção de peso. -Subgrupos: sucesso persistente (SP: n=9) ou reganho/insucesso (R: n=7).	104 sem	16	Gênero: 56% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 43.0 ± 7.0 Europeus Idade (anos): 40.0 ± 8.0 Comorbidades: NA	Metodologia: Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando sequenciamento de alto desempenho (Illumina HiSeq). Resultados: -Basal: Filos: Bacteroidetes (68%) >Firmicutes (27%) >Proteobacteria (1.7%) >Actinobacteria (1.7%) >Verrucomicrobia (1.3%). Gêneros: <i>Bacteroides</i> (55%) > <i>Alistipes</i> (8.0%) > <i>Faecalibacterium</i> (6.4%) > <i>Eubacterium</i> (5.4%). Grande variabilidade na relação F/B, sem correlação com IMC, embora maior relação F/B em grupo SP. Preditores de sucesso: <i>Alistipes</i> , <i>Pseudoflavonifractou</i> , <i>Goudonibacter</i> e <i>Symbiobacterium</i> . Diversidade alfa tendeu a ser maior em paciente com IMC menor no início do programa, porém sem correlação ao final. - Intervenção: Sem impacto a nível de filós. Dieta MBC impactou em 56 gêneros, mas apenas ↑ <i>A. muciniphila</i> permaneceu estável.	-Mês 6 (t0-t6): ↓20.9% PC, ↓18.4% CC -Mês 24 (t0-t24): ↓10% PC, ↓10.4% CC - SP vs. R: SP perdeu mais peso durante a fase de restrição calórica.	-Mês 6 (t0-t6): ↓10.2% PAS, ↓13.5% PAD, ↓8.5% GJ, ↓6.7% HbA1c, ↓56.2% HOMA-IR, ↓11.8% colesterol total, ↓116% LDL, ↓48% triglicerídeos, ↓44% PCR -Mês 24 (t0-t24): ↓6.2% PAS, ↓8.3% PAD, GJ (ns), ↓5% HbA1c, HOMA-IR (ns), ↓6% colesterol total, ↓28.4% triglicerídeos, ↓40.2% PCR
Pataky et al., 2016	ECNR	3 sem hipocalórica, rica em proteínas	6 sem	15	Gênero: 26% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 34.6 ± 2.2 Europeus Idade (anos): 47.0-55.0 Comorbidades: esteatohepatite não-alcoólica	Metodologia: Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando sequenciamento de alto desempenho (Illumina MiSeq). Resultados: Sem impacto significativo na diversidade bacteriana. Sem impacto a nível de filós; impacto significativo em níveis taxonômicos inferiores pertencentes a Clostridiales (↓abundância relativa de <i>Lachnospira</i> , ↑abundância relativa de <i>Blautia</i> , <i>Butyrivicoccus</i> ; e mudança em 10 OTUs (incluindo ↓ em diversos OTUs do grupos <i>Bacteroides</i> )	↓3.5% PC, ↓8% GC*	↓7.4% GJ, ↓13% colesterol total, LDL e HDL (ns), ↓36% triglicerídeos, ↓33.3% PCR
Candela et al., 2016	ECR	3 sem de dieta Ma-Pi (hipocalórica, rica em fibras, macrobiótica) vs. dieta controle para DM2 vs. controles eutróficos	3 sem	53	Gênero: 50% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 34.3 ± 6.5 (Ma-Pi), 32.1 ± 6.3 (controle) Europeus Idade (anos): 50.0-77.0 Comorbidades: DM2	Metodologia: Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando metabarcoding do gene 16S rRNA (Illumina MiSeq). Resultados: -Comparação de DM2 com controles eutróficos: ↓diversidade, diferenças nas distâncias UniFrac (PCoA), revelando segregação entre os 2 grupos (especialmente devido a ↑ da abundância relativa de <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Collinsella</i> e <i>Streptococcus</i> e ↓ da abundância relativa dos produtores de AGCC, como <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Roseburia</i> e	-Ma-Pi: ↓6.3%PC, CC (ns) -Dieta controle: ↓3% PC; CC (ns)	-Ma-Pi: ↓24.6% GJ, HbA1c (ns), ↓696.% HOMA-IR, ↓30.8 colesterol total, ↓38.2% LDL, ↓68.7% PCR, ↓32.5% IL-6 -Control diet:



						<p><i>Faecalibacterium</i> (0.4x menos).</p> <p>-Ma-Pi vs. dieta controle: Ambas tenderam a aumentar diversidade (ns), ambas foram efetivas em compensar a ↓<i>Bacteroides</i>, <i>Douea</i> e <i>Faecalibacterium</i> vista no DM2 e em promover ↑<i>Akkermansia</i> além dos controle eutróficos.</p> <p>A dieta Ma-Pi induziu ↑ relativa da proporção de <i>Faecalibacterium</i>, <i>Bacteroides</i> e <i>Akkermansia</i> e ↓ relativa da proporção de <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Ruminococcus</i>.</p>	<p>↓21.7% GJ, HbA1c (ns), HOMA-IR (ns), colesterol total (ns), LDL (ns), PCR (ns), IL-6 (ns)</p>
Haro et al., 2016	ECR	Dieta Mediterrânea (MED) vs. Pobre em gorduras, rica em carboidratos complexos (PGRCC)	52 sem	20	Gênero: 100% masc IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 32.2 ± 0.5 Europeus Idade (anos): 63.3 ± 2.0 Comorbidades: DAC	<p><i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando sequenciamento de alto desempenho (Illumina MiSeq).</p> <p><i>Resultados:</i> Proporção dos filios principais foram mantidas em cada indivíduo.</p> <p>-MED: Abundância relativas: ↓<i>Prevotella</i>, ↑<i>Roseburia</i> e <i>Oscillospira</i>; ↑ <i>P. distasonis</i>.</p> <p>- PGRCC: Abundâncias relativas: ↑<i>Prevotella</i> e ↓<i>Roseburia</i>, ↑<i>F. prausnitzii</i>.</p>	-Sem impacto na GJ ou HbA1c, mas ambas melhoraram HOMA-IR. Sem impacto em colesterol total ou triglicerídeos.

- Símbolos iguais ( $\varphi$ ,  $\delta$ ,  $\eta$ ) identificam pacientes em comum; \*Análise de gordura corporal realizada utilizando absorciometria radiológica de feixe duplo (DEXA); \* Análise de gordura corporal realizada utilizando impedância bioelétrica (BIA).  
- Unidades: idade (em anos) mostrado em média ± desvio padrão, IMC (kg/m<sup>2</sup>) mostrado em intervalo ou média ± desvio padrão, dados antropométricos mostrados em percentual de modificação.  
- Abreviações (ordem alfabética): Circunferência da Cintura (CC), Controle Obeso (CtOb), Diabetes Mellitus tipo II (DM2), Diabetes Mellitus tipo II dependente de insulina (DM2i), Dieta Mediterrânea (MED), Doença Arterial Coronariana (DAC), Ensaio Clínico Não Randomizado (ECNR), Ensaio Clínico Randomizado (ECR), Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B), Glicemia de Jejum (GJ), Gordura Corporal (GC), Hemoglobina Glicada (HbA1C), Grãos Integrais (I), Índice de Resistência a Insulina (HOMA-IR), Índice de Massa Corporal (IMC), Manutenção (M), Muito Baixa Caloria (MBC), Muitos Genes Bacterianos (MGB), Indisponível (NA), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Peso corporal (PC), Pobre em *A. muciniphila* (PAk), Pobre em Gordura e Rica em Carboidratos Complexos (PGRCC), Poucos Genes Bacterianos (PGB), Proteína C Reativa (PCR), Reganho (R), Rica em *A. muciniphila* (RAk), Rica em Proteínas e Carboidratos Moderados (RPCM), Rica em Proteínas e Pobre em Carboidratos (RPPC), Síndrome Metabólica (SM), Sucesso Persistente (SP)

Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

#### 7.4 INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS

Onze artigos reportando o impacto de intervenções cirúrgicas para perda de peso na microbiota intestinal em 10 estudos foram incluídos nessa revisão (Tabela 5). Dentre eles, 8 foram estudos com delineamento de intervenção intra-grupo,<sup>138; 139; 140; 164; 165; 166; 167; 168</sup> dois eram estudos observacionais transversais que compararam microbiota de pacientes pós-cirurgia bariátrica a controles,<sup>141; 169</sup> e um era ECR.<sup>170</sup> A técnica operatória utilizada nos artigos variou, com 5 estudos envolvendo RYGB,<sup>138; 139; 141; 164; 166</sup> dois utilizando derivação bilio-digestiva com gastrectomia,<sup>165; 168</sup> e dois outros com técnicas restritivas (banda gástrica ajustável e gastroplastia vertical).<sup>140; 169</sup> Os dois estudos remanescentes compararam RYGB a técnicas restritivas.<sup>167; 170</sup> O número de pacientes incluídos em cada estudo variou entre 6 e 56 (média: 21, DP: 15).

As técnicas de biologia molecular utilizadas para avaliar a microbiota nesses estudos foram: 5 estudos (45%) usaram sequenciamento de alto desempenho de sequência total (metagenômica),<sup>138; 140; 166; 167; 170</sup> quatro estudos (36%) usaram sequenciamento de alto desempenho de sequência parcial (16S rRNA) (PCR de grupos específicos foram realizados em dois desses estudos),<sup>139; 141; 165; 169</sup> um estudo (9%) usou DGGE,<sup>168</sup> e um (9%) usou apenas PCR de grupo específico de bactérias.<sup>164</sup>

As diferenças na microbiota intestinal entre indivíduos obesos e eutróficos foram relatadas em 5 estudos. Federico et al. observou diferenças no perfil da comunidade bacteriana entre esses grupos usando DGGE.<sup>168</sup> Os quatro estudos restantes envolveram análise taxonômica microbiana. Em 75% dos casos, pacientes obesos apresentaram aumento nos níveis de bactérias do filo Bacteroidetes (*Prevotella sp.*),<sup>141; 164; 169</sup> e 50% ainda observaram aumento do nível de *Archea* nestes pacientes.<sup>164; 169</sup> Contrariamente, Patrone et al. observou níveis reduzidos do filo Bacteroidetes em obesos comparados com pacientes eutróficos, com uma contagem extremamente reduzida desse filo nessa população.<sup>165</sup> Abundância reduzida de *Akkermansia muciniphila* e aumento na produção de AGCC também foram observados em pacientes obesos.<sup>141; 169</sup>

Nessa revisão foram incluídos 5 artigos utilizando a técnica RYGB, referentes a quatro estudos.<sup>138; 139; 141; 164; 166</sup> Um deles reportou aumento de riqueza bacteriana.<sup>166</sup> Referente a comparação da composição da microbiota intestinal pré- e pós-operatória, uma análise desses quatro estudos não encontrou diferença na abundância dos filos bacterianos, embora observou-se tendência a redução do filo Firmicutes e aumento do Proteobacteria no período pós-operatório. Além disso, todos os quatro estudos mostraram um aumento em *Escherichia*

*coli* (filo Proteobacteria), e 75% apresentaram ainda redução em *Lactobacillus sp.* (filo Firmicutes).<sup>138; 139; 164</sup> Observou-se ainda redução nos gêneros *Blautia*, *Dorea* (filo Firmicutes) e *Bifidobacterium* (filo Actinobacteria).<sup>139</sup> A abundância de *Faecalibacterium prausnitzii*, membro da família *Clostridiaceae* (filo Firmicutes), apresentou resultados heterogêneos. O índice de Firmicutes por Bacteroidetes apresentou redução no pós-operatório em 75% dos estudos incluídos.

A gastrectomia vertical, técnica cirúrgica predominantemente restritiva, foi utilizada em dois estudos.<sup>140; 169</sup> Damms-Machado et al. mostrou que ela possui maior impacto na microbiota intestinal quando comparada a intervenção nutricional de muito baixa caloria, embora resulte em perda ponderal comparável.<sup>140</sup> Esse impacto incluiu redução da abundância do filo Firmicutes associado a aumento das bactérias do filo Bacteroidetes, achados comparáveis ao encontrado após RYGB. Especificamente, os *Clostridium Clusters IV e XIV*, *Dorea*, *Faecalibacterium* e os produtores de butirato (*Eubacterium rectale*, *Ruminococcus*, e gêneros da família *Lachnospiraceae*) estavam reduzidos. O índice Firmicutes por Bacteroidetes estava novamente reduzido. Em estudo observacional incluindo pacientes pós-gastrectomia vertical, não foi observado impacto na diversidade bacteriana, e identificou-se redução em *Bacteroides* e *Archea*.<sup>169</sup>

Um estudo utilizando a técnica cirúrgica de derivação bilio-digestiva com gastrectomia observou redução da riqueza microbiana e, em conformidade com os resultados observados após RYGB, houve aumento do filo Proteobacteria (família *Enterobacteriaceae*). Conforme identificado com o uso das técnicas restritivas, a abundância dos produtores de butirato (ordem *Clostridiales*, incluindo os gêneros *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium* e *Eubacterium*) estava reduzida.<sup>165</sup> O impacto desta técnica operatória também foi avaliado por Federico et al., que mostrou diferenças no perfil da comunidade microbiana antes e após a cirurgia.<sup>168</sup> Usando DGGE, ele demonstrou que as bandas mais abundantes entre os obesos estavam ausentes no período pós-operatório, associado a aumento das bandas correspondentes a *Lactobacillus sp.*

Dois estudos compararam diferentes técnicas cirúrgicas para perda de peso. Tremaroli et al. não observou diferenças no perfil da comunidade microbiana após RYGB ou gastroplastia vertical,<sup>170</sup> enquanto Murphy et al. observou aumento na diversidade bacteriana e redução na abundância relativa do filo Bacteroidetes após RYGB, porém sem impacto na diversidade e efeito oposto no filo Bacteroidetes após gastroplastia vertical.<sup>167</sup>

Em relação a perda ponderal, a RYGB (5 estudos) apresentou o maior impacto na perda ponderal, com 21-27% de perda de peso, enquanto as técnicas predominantemente restritivas (três estudos) resultaram em perda ponderal de 20-24% e a derivação bilio-digestiva com gastrectomia (dois estudos) levou a perda de 16-18% do peso corporal inicial.

Marcadores metabólicos, incluindo redução da glicemia de jejum e da pressão arterial, apresentaram melhora a despeito da técnica escolhida; entretanto, correlações com taxonomia bacteriana foram conflitantes. Gressler et al. encontrou correlação positiva entre *F. prausnitzii* e glicemia de jejum, contrariamente a Furet et al.<sup>138; 164</sup> Outro estudo encontrou correlação negativa entre glicemia de jejum e *Lactobacillus*.<sup>165</sup> Marcadores inflamatórios correlacionaram-se positivamente com *Propionibacterium*,<sup>167</sup> e negativamente com *F. prausnitzii*.<sup>164</sup>

Tabela 5. Características dos Estudos com Intervenções Cirúrgicas

Tabela 5: Características dos estudos com intervenções cirúrgicas								
ESTUDO		INTERVENÇÃO		POPULAÇÃO		DESFECHOS		
Identificação	Delineamento	Descrição	Seguimento	n	Descrição	Microbiota	Antropometria	Impacto Metabólico
Zhang et al., 2008	Observacional (Transversal)	RYGB	Intervalo cirurgia-avaliação >6m	9 (3 cada: eutrófico obeso, pós-op)	Gênero: 66% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 48.3 ± 7.7 (obeso) Norte Americanos Idade (anos): 35.7 ± 4.2 (obese) Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana usando metabarcoding do gene 16S rRNA (454 e capillary sequencing). Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> Pós-op (comparados com eutróficos ou obesos): ↑Gammaproteobacteria e ↓ <i>Clostridium</i> IV, ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Fusobacteriaceae</i> .	_____	_____
Furet et al., 2010 δ	Intervenção Intragrupo	RYGB	24 sem	43 (30 pós-op e 13 eutróficos) n=7 com DM2	Gênero: 90% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 47.6 ± 1.5 Europeus Idade (anos): 33.0-54.0 Comorbidades: >2 (HAS, DM2, dislipidemia)	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> Abundância relativa: ↑ <i>F. prausnitzii</i> , ↓ <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> ; ↓relação F/B.	↓22.2% PC, ↓13.7% GC*	↓25% GJ, ↓9.3% HbA1c, ↓11.3% HOMA-IR, ↓4.4% colesterol total, ↓5.7% triglicerídeos, ↑6.5% HDL, ↓22.7% IL-6, ↓12.9% PCR
Kong et al., 2013 δ				30	Gênero: 100% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 47.6 ± 1.5 Europeus Idade (anos): 33.0-54.0 Comorbidades: >2 (HAS, DM2, dislipidemia)	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e diversidade alfa usando metabarcoding do gene 16S rRNA (454 GsSLX). <i>Resultados:</i> ↑Riqueza microbiana estimada por Chao (58 novos gêneros). ↓Firmicutes ( <i>Blautia</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Dorea</i> ), ↑Bacteroidetes ( <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> ), e Proteobacteria ( <i>E. coli</i> ).	↓20.5% PC	_____
Patil et al., 2012	Observacional (Transversal)	TR (BG ou GV)	Intervalo cirurgia-avaliação ±7m	20 (5 cada: magro, CtEu, CtOb, pós-op)	Gênero: 40% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 15.0-53.0 Indianos Idade (anos): 21.0-62.0 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e diversidade alfa usando metabarcoding do gene 16S rRNA (capillary sequencing). Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> Pós-op: Sem impacto na abundância ou diversidade microbiana, ↓ <i>Bacteroides</i> e Archaea.	↓20.5% PC	_____
Graessler et al., 2013	Intervenção Intragrupo	RYGB	12 sem	6	Gênero: 50% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 41.0-52.0 Europeus Idade (anos): 38.0-53.0	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana usando sequenciamento de alto desempenho (Illumina HiSeq). <i>Resultados:</i> Filos: ↑Proteobacteria, ↓Firmicutes e Bacteroidetes; ↓relação F/B; Espécies: ↑ <i>E. cancerogenus</i> , <i>Veilonella</i> , <i>V. dispar</i> , <i>Salmonella</i> e ↓ <i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>F. prausnitzii</i> ,	↓21.1% PC	↓17.7% PAS, ↓15.4% PAD, ↓15% GJ, ↓6.5% HbA1c, ↓19,9% colesterol total, ↓27,5% triglicerídeos, ↓3.4% HDL

					Comorbidades: 80% DM2	<i>Lactobacillus</i> .		
Machado et al., 2014	Intervenção Intragrupo	TR (GV)	24 sem	10 (5 pós-GV vs. 5 dieta MBC)	Gênero: 100% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 45.8 ± 0.9 Europeus Idade (anos): 48.0 ± 3.0 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana usando sequenciamento de alto desempenho (SOLiD 4 System). <i>Resultados:</i> Pós-GV: ↑Bacteroidetes, ↓Firmicutes (↓ <i>Clostridium</i> Clusters IV e XIaV, <i>Faecalibacterium</i> , <i>Douea</i> , <i>Coprococcus</i> e produtores de butirato ( <i>E. rectale</i> , <i>Ruminococcus</i> e <i>Lachnospiraceae</i> ) e ↓relação F/B.	Pós-GV: ↓23.9% PC, ↓19% CC	Pós-GV: ↓25.5% PAS, ↓17.6% PAD, ↓16.2% GJ, ↓3.6% HbA1c, ↑6,16% colesterol total, ↓30.8% triglicerídeos, ↓7.1% HDL levels
Tremaroli et al., 2015	ECR	RYGB vs. GV	Intervalo cirurgia-avaliação 9.4 anos	21 (7 pós-RYGB, 7 pós-GV, 7 ObCt)	Gênero: 100% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 42.1 ± 4.2 (pré-RYGB), 43 ± 5.1 (pré-GV) Europeus Idade (anos): 59.6 ± 6.9 (RYGB) e 50.2 ± 7.6(GV) Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e beta diversidade usando sequenciamento de alto desempenho (Illumina HiSeq). <i>Resultados:</i> Diferenças significativas na composição da microbiota entre ObCt e pós-RYGB, mas não entre CtOb e pós-GV ou pós-RYGB e pós-GV. ↑Gammaproteobacteria, ↓Firmicutes ( <i>Clostridium difficile</i> , <i>C. hiranonis</i> , e <i>Gemella sanguinis</i> ) nos pós-RYGB vs. ObCt. ↑Proteobacteria ( <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , e <i>Pseudomonas</i> ) nos pacientes pós-RYGB. Sem diferenças no perfil microbiano entre pós-RYGB e pós-GV.	Pós-RYGB: ↓27% PC, ↓18.1% GC  Pós-GV: ↓18.6% PC, ↓9.1% GC	Sem diferenças significativas entre os grupos.
Patrone et al., 2016	Intervenção Intragrupo	CBD	24 sem	11	Gênero: 81.8% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 47.4 ± 7.4 Europeus Idade (anos): 35.0-64.0 Comorbidades: HAS e/ou DM2	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e diversidade alfa usando metabarcoding do gene 16S rRNA (Illumina MiSeq). <i>Resultados:</i> ↓diversidade alfa; ↓ <i>Lactococcus</i> e Clostridiales; ↑ <i>Enterobacter</i> e <i>Lactobacillus</i> ; ↓pH fecal	↓16.5% PC	↓13.8%GJ, ↓26.9% insulina, ↓24.4% colesterol total, ↓18.9% triglicerídeos
Palleja et al., 2016	Intervenção Intragrupo	RYGB	52 sem	13	Gênero: 61.5% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): > 35.0 Europeus Idade (anos): > 20.0 Comorbidades: 53% DM2	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando sequenciamento de alto desempenho (Illumina HiSeq). <i>Resultados:</i> Tendência a ↑riqueza microbiana, especialmente nos 3 primeiros meses; Mudanças na beta diversidade; ↑Proteobacteria e Fusobacteria; Impacto em 19 espécies, incluindo ↑ <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 10 espécies dos <i>Streptococcus</i> , 4 dos <i>Veillonella</i> , 2 dos <i>Alistipes</i> , <i>Bifidobacterium dentium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>F. nucleatum</i> , e <i>Akkermansia muciniphila</i> ; além de ↓in <i>F. prausnitzii</i>	↓21.7% PC	↓29.6% GJ, ↓62.4% insulina, ↓20% HbA1c
Murphy et al., 2016	Intervenção Intragrupo	RYGB e GV	52 sem	14	Gênero: 42% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 38.4 ± 5.2 (RYGB), 36.9 ± 5.1 (GV) Neozelandeses Idade (anos): 48.6 ± 6.1 (RYGB), 48.3 ± 6.1 (GV)	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e diversidade alfa usando sequenciamento de alto desempenho (Illumina HiSeq). <i>Resultados:</i> Abundância relativa aumentada de Actinobacteria no período basal e aumento de <i>Roseburia</i> após a cirurgia foram correlacionados com remissão de DM2. -RYGB: ↑diversidade microbiana, grande impacto na composição, incluindo ↑Firmicutes e Actinobacteria e ↓Bacteroidetes. -GV: Sem impacto na diversidade; ↑Bacteroidetes.	-RYGB: ↓27% PC  -GV: ↓20.5% PC	-RYGB: ↓38.5% HbA1c, ↓50% HOMA-IR, ↓16% triglicerídeos (5/7 T2DM remissão)  -GV: ↓22.2% HbA1c, ↓54.5% HOMA-IR (5/7 T2DM remissão)

Comorbidades: DM2								
Federico et al, 2016	Intervenção Intragrupo	CBD	24 sem	56 (28 CtEu, 28 obesos)	Gênero: 66% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): >35.0 Europeus Idade (anos): 21.0-63.0 Comorbidades: 17% DM2, 12% HAS)	<i>Metodologia:</i> Perfil de comunidade microbiana (DGGE). Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (capillary sequencing). <i>Resultados:</i> -Pré e pós-CBD: O padrão de DGGE foi heterogêneo. Bandas prevalentes nos obesos pertenciam a <i>Butyrivibrio</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Douea</i> , <i>Blautia/Ruminococcus</i> , e estavam reduzidas ou ausentes no pós-op. Bandas correspondentes a <i>Lactobacillus</i> estavam aumentadas no pós-op.	- CBD: ↓18% PC	- CBD: GJ, HOMA-IR, triglicerídeos, melhora no colesterol total (NA)
<p>- Símbolos iguais (<math>\varphi</math>, <math>\delta</math>, <math>\eta</math>) identificam pacientes em comum; *Análise de gordura corporal realizada utilizando absorciometria radiológica de feixe duplo (DEXA); <sup>§</sup> Análise de gordura corporal realizada utilizando impedância bioelétrica (BIA).  - Unidades: idade (em anos) mostrado em média <math>\pm</math> desvio padrão; IMC (kg/m<sup>2</sup>) mostrado em intervalo ou média <math>\pm</math> desvio padrão, dados antropométricos mostrados em percentual de modificação.  - Abreviações (ordem alfabética): Cirurgia bilio-digestiva (CBD), Circunferência da Cintura (CC), Controle Eutrófico (CtEu), Controle Obeso (CtOb), Diabetes Mellitus tipo II (DM2), Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B), Gastroplastia em Y-de-Roux, (RYGB), Gastroplastia Vertical (GV), Glicemia de Jejum (GJ), Gordura Corporal (GC), Hemoglobina Glicada (HbA1C), Hipertensão Arterial (HAS), Índice de Resistência a Insulina (HOMA-IR), Índice de Massa Corporal (IMC), Indisponível (NA), Interleucina-6 (IL-6), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Peso corporal (PC), Proteína C Reativa (PCR), Técnicas Restritivas (TR)</p>								

Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

## 7.5 INTERVENÇÕES NA MICROBIOTA

Três tipos de terapias para perda de peso direcionadas à microbiota intestinal foram identificadas entre os estudos: probióticos, prebióticos e simbióticos. Probióticos são microrganismos vivos que podem chegar ao intestino em estado ativo e promover mudanças saudáveis no organismo, enquanto prebióticos são ingredientes fermentados que propiciam mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota intestinal, conferindo benefício. A combinação sinérgica de prebióticos e probióticos é conhecida como simbiótico.<sup>171</sup>

Dos 15 estudos presentes nessa revisão que incluíam intervenções direta na microbiota, 5 utilizaram probióticos, um simbiótico e 9 prebióticos (Tabela 6). Considerando o delineamento dos estudos incluídos, 6 são estudos de intervenção intra-grupo<sup>172; 173; 174; 175; 176; 177</sup> e 9 são ECR (7 com intervenções paralelas e 2 com cross-over).<sup>178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186</sup> O número de pacientes incluídos em cada estudo variou entre 7 e 160 (média: 47, DP: 44). A duração das intervenções variou entre 3 e 36 semanas (média: 13 semanas, DP: 8).

As técnicas de biologia molecular utilizadas para avaliação da microbiota entre os estudos incluídos foram as seguintes: 7 estudos (47%) utilizaram sequenciamento de alto desempenho de sequência parcial (16S rRNA) (um incluiu ainda análise por PCR de grupos específicos),<sup>173; 174; 176; 177; 178; 184; 185</sup> 5 estudos (33%) utilizaram apenas PCR,<sup>172; 180; 181; 182; 186</sup> e três estudos combinaram PCR e outra técnica, como HITchip ou DGGE.<sup>175; 183 179</sup>

O impacto do uso de 6 tipos de probióticos para perda ponderal foi verificado em 5 estudos.<sup>175; 178; 180; 181; 186</sup> Em quatro deles, que testaram 5 cepas (80%) diferentes de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. amylovorus*, *Bifidobacterium animalis* e mix com diferentes cepas), não houve impacto no peso corporal. Dentre esses, o estudo utilizando *L. rhamnosus* apresentou uma pronunciada interação tratamento-gênero, com redução da família *Lachnospiraceae* associada a redução de peso corporal e percentual de gordura em mulheres.<sup>178</sup> A gordura corporal também apresentou redução após suplementação com *L. fermentum* e *L. amylovorus*.<sup>181</sup> Um único estudo dentre os incluídos, utilizando suplementação com *L. plantarum*, associou a suplementação com esse probiótico a perda de peso.<sup>180</sup> Além disso, o uso de probióticos correlacionou-se com mudanças na abundância relativa de *Clostridium Cluster IV*, *Bifidobacterium* e *A. muciniphila*, com diferenças nos efeitos observados em cada estudo. Enquanto *L. amylovorus* inibiu as bactérias do *Clostridium Cluster IV*, o mix com diferentes cepas bacterianas não exerceu impacto nesse



cluster. *Bifidobacterium* estava aumentado após a suplementação tanto do mix com diferentes cepas quando do *B. animalis*, porém não sofreu modificação com a suplementação de *L. fermentum* ou *L. amylovorus*.

Um estudo utilizou intervenção com simbiótico [combinação de 7 cepas de probiótico e erva medicinal prebiótica (Bofutsushosan)], resultando em aumento na abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, sem impacto no peso ou composição corporal.<sup>182</sup>

O uso de prebióticos foi avaliado em 9 ensaios clínicos. Os prebióticos testados variaram e incluíram: inulina<sup>179</sup>, *Rehmannia glutinosa*<sup>176</sup>, *Schisandra chinensis*<sup>183</sup>, kimchi<sup>184</sup>, grãos integrais<sup>172</sup>, *Ephedra*<sup>174</sup>, *Panax*<sup>173</sup>, amido resistente tipo 4<sup>185</sup> ou uma combinação (guar gum, pectina e farinha de konjac)<sup>177</sup>. O impacto dessas intervenções na abundância relativa dos filos da microbiota intestinal variou, e 71% dos estudos mostraram aumento do filo Actinobacteria. Outras modificações incluíram tendência ao aumento de grupos bacterianos importantes como *Clostridium Clusters IV e XIVa*, *Lactobacillus* e *F. prausnitzii* (filo Firmicutes), *A. muciniphila* (filo Verrucomicrobia) e *Bifidobacterium* (filo Actinobacteria), com redução de *Bacteroides* (filo Bacteroidetes) e *Enterobacter* (filo Proteobacteria). Adicionalmente, dois estudos mostraram que o impacto desses compostos como prebióticos é dependente da composição individual inicial da microbiota intestinal, além de sugerirem que o padrão dietético, preferências alimentares, tempo de trânsito intestinal e idade, entre outros fatores, poderiam determinar a riqueza e composição taxonômica da mesma, assim como sua resposta a intervenção com prebióticos.<sup>173; 174</sup>

Mais da metade (55%) desses estudos não tiveram impacto no peso corporal,<sup>172; 176; 179; 183; 185</sup> enquanto os demais apresentaram perda ponderal.<sup>173; 174; 177; 184</sup> Adicionalmente, 75% dos estudos identificaram impacto na composição corporal, com redução de gordura corporal.<sup>172; 173; 174 183; 184; 185</sup>

No geral, o impacto da suplementação com prebióticos, probióticos ou simbióticos não gerou impacto na pressão arterial ou marcadores metabólicos, como glicemia de jejum ou lipídeos séricos. Entretanto, alguns compostos destacaram-se por melhorar o perfil lipídico<sup>176; 177; 180; 183</sup> e reduzir a expressão de marcadores inflamatórios.<sup>177; 179</sup> Ademais, algumas correlações entre grupos bacterianos e marcadores metabólicos foram encontradas. A glicemia de jejum correlacionou-se positivamente com *Roseburia*<sup>174</sup> e negativamente com *Blautia*<sup>176</sup>, *Ruminococcus*<sup>183</sup>, *Enterobacter*<sup>174</sup> e *Clostridium Cluster IV*<sup>179</sup>. O colesterol total correlacionou-se negativamente com *Parabacteroides* e *Oscillospira*, e o colesterol LDL apresentou correlação com *Methanobrevibacter* e *Ruminococcus*.<sup>185</sup>

Tabela 6. Características dos Estudos com Intervenções na Microbiota

Tabela 6: Características dos estudos com intervenções na microbiota									
ESTUDO		INTERVENÇÃO			POPULAÇÃO		DESFECHOS		
Identificação	Delineamento	Descrição	Seguimento	n	Descrição	Microbiota	Antropometria	Impacto Metabólico	
Christensen et al., 2013	ECNR	Prebiótico: Dieta hipocalórica+ grãos integrais(GI) + grãos refinados (GR)	12 sem	72	Gênero: 100% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 27.0-37.0 Europeus Idade (anos): 45-70 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> GI promoveram ↑ <i>Bifidobacterium</i> e GR promoveram ↓ <i>Bacteroides</i> . Sem outro impacto na microbiota.	Ambos os grupos: ↓PC (sem significância entre os grupos); A GC* ↓ mais no grupo GI (-3%) do que no GR (-2.1%)	Sem impacto na PA, GJ. Grupo GR apresentou 5% ↑ no colesterol total e LDL, que não ocorreu no GI. GI apresentou 10% ↑ na IL-6, que não mudou no GR.	
Dewulf et al., 2013	ECR Paralelo	Prebiótico: Suplementação com fructose do tipo inulina (FTI)	12 sem	44	Gênero: 100% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 36.1 ± 4.1 (FTI), 35.6 ± 4.3 (placebo) Europeus Idade (anos): 47.0 ± 9.0 (FTI), 48 ± 8 (controle) Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana usando PCR (qPCR) e HITChip microarray. <i>Resultados:</i> FTI induziu mudança em filos (↑Firmicutes e Actinobacteria, ↓Bacteroidetes), gêneros (↑ <i>Clostridium</i> cluster IV e XIV, <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ) e ↑ <i>F. prausnitzii</i> , ↓ <i>B. intestinalis</i> e <i>B. vulgatus</i> .	Sem impacto no PC ou CC, ↓0.7% GC* (sem significância)	Sem impacto na GJ, lipídeos séricos, tendeu a ↓PCR e endotoxemia.	
Sharafedtinov et al., 2013	ECR Paralelo	Probiótico: Dieta hipocalórica+ queijo enriquecido em <i>L. plantarum</i> vs. queijo-placebo	3 sem	40	Gênero: 67% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 37.0 ± 4.3 Europeus Idade (anos): 52.0 ± 10.9 Comorbidades: SM	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> Total bacterial: Sem impacto no grupo probiótico, porém ↓ nos controles. Contagem de <i>Lactobacillus</i> : Sem impacto no grupo de probiótico, porém tendeu a ↓ nos controles.	Probiótico apresentou maior ↓ em PC (+1.1%), correlacionado com água corporal. Sem impacto na CC ou GC.	Ambos os grupos apresentaram redução semelhante de PAS e PAD. Sem impacto na GJ. Probiótico tendeu a ↓colesterol total e triglicérides.	
Jaclyn et al., 2013	ECR com cross-over	Probiótico: 42d de intervenções + 6sem washout (controle, <i>L. fermentum</i> (LF), <i>L. amylovorus</i> (LA))	25 sem	28	Gênero: 64% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 31.6 ± 0.7 Norte Americanos Idade (anos): 46.3 ± 2.4 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana usando PCR (qPCR) e sequenciamento (capillary sequencing). <i>Resultados:</i> LA e LF: ↑ <i>Lactobacillus</i> comparado ao controle. Sem impacto em <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> Cluster IV, <i>Roseburia</i> ou <i>Enterobacter</i> comparado ao controle. LA inibiu <i>Clostridium</i> Cluster IV.	Sem impacto no PC ou CC; maior ↓ na GC* com LF (3%) e LA (4%) comparados ao controle (1%).	—	
Sanchez et al., 2014	ECR Paralelo	Probiótico: 2sem washout + 12sem restrição calórica + 12sem sem restrição calórica, ambos com <i>L. rhamnosus</i> (LR) vs.	26 sem	12 5	Gênero: 61% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 33.8 ± 3.3 (LR), 33.3 ± 3.2(placebo) Norte Americanos Idade (anos): 35.0 ± 10.0 (LR), 37.0 ± 10.0 (placebo)	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e diversidade alfa usando sequenciamento de alto desempenho (454 FLX Titanium). Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> No geral, sem impacto na diversidade microbiana ou composição filogenética (filo, classe, ordem, família ou gêneros). Observou-se uma interação tratamento-gênero, com ↓Lachnospiraceae (especialmente <i>Roseburia</i> ) em mulheres	No geral, sem impacto na perda de peso/ GC. Interação tratamento-gênero: 40% maior ↓ no PC e 55% maior ↓ na GC* em mulheres tratadas	Sem impacto na PA, GJ, lipídeos séricos ou marcadores inflamatórios; ↓ leptina após LR.	

		placebo			Comorbidades: NA	tratadas com LR.	com LR.	
Song et al., 2014	ECNR	Prebiótico: Suplementação com extrato de Panax ginseng	8 sem	10	Gênero: 100% fem Asiáticos IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 28.3 ± 2.0 Idade (anos): 50.4 ± 4.9 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e diversidade alfa usando sequenciamento de alto desempenho (454 GS Junior). <i>Resultados:</i> ↑Diversidade em 5 e ↓ em 3 pacientes. Sem impacto nos filós. Mudança da dominância de genus de <i>Blautia</i> , <i>Bifidobacterium</i> e <i>Anaerostipes</i> para <i>Bifidobacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> após intervenção. Grupo com perda ponderal efetiva apresentava ↑ riqueza microbiana e predomínio de	↓1.4% PC, ↓CC(ns), ↓1.5% GC*	Sem impacto significativo na GJ ou lipídeos séricos.
Kim et al., 2014	ECNR	Prebiótico: Suplementação com extrato de Ephedra	8 sem	7	Gênero: 100% fem Asiáticos IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 30.1 ± 3.3 Idade (anos): 51.1 ± 8.5 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana e diversidade alfa usando sequenciamento de alto desempenho (454 GS Junior). <i>Resultados:</i> Impacto nos filós/ gêneros dependeram da composição basal individual. ↑Diversidade em 4 e ↓ em 3 pacientes.	↓2.6% PC, sem impacto na CC, ↓2.7% GC*	Sem impacto significativo na PA, GJ ou lipídeos séricos.
Lee et al., 2014	ECR Paralelo	Simbiótico: Bofutsushosan (BTS) + Probiótico vs. BTS + placebo	8 sem	50	Gênero: 100% fem Asiáticos IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 28.3 ± 1.3 Idade (anos): 19.0-65.0 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> Probiótico: ↑ <i>Bifidobacterium</i> ( <i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> ) e ↑ <i>Lactobacillus</i> ( <i>L. rhamnosus</i> ) comparado ao placebo. Sem impacto na abundância bacteriana total.	Ambos os grupos mudaram composição corporal, porém sem diferença entre probiótico vs. placebo.	Ambos os grupos melhoraram parâmetros metabólicos. ↑11.9% HDL in Probiótico group.
Remely et al., 2015	ECNR	Probiótico: 7d jejum e laxativos + 6sem Probióticos (7 cepas de <i>Bifidobacterium</i> sp. e <i>Lactobacillus</i> sp.)	7 sem	13	Gênero: NA Europeus IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 28.1 ± 3.5 Idade (anos): 53.3 ± 6.5 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Perfil de comunidade microbiana (DGGE). Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> Sem impacto na abundância bacteriana. ↑Diversidade bacteriana. Filós: Sem impacto em Bacteroidetes ( <i>Bacteroides</i> ou <i>Prevotella</i> ) ou Firmicutes ou na relação F/B. Classes: Sem impacto em Clostridiales IV ou XIVa. Espécies: ↑ <i>F. prausnitzii</i> (principal produtor de butirato), ↑ <i>Bifidobacteria</i> sp., ↑ <i>A. muciniphila</i> .	—	—
Han et al., 2015a	ECNR	Prebiótico: Suplementação com <i>Rehmannia glutinosa</i>	8 sem	12	Gênero: 100% fem Asiáticos IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 27.8 ± 3.9 Idade (anos): 43.1 ± 12.3 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana usando metabarcoding do gene 16S rRNA (454 GS Junior). <i>Resultados:</i> Filós: ↑Actinobacteria, ↓Firmicutes, ↓Bacteroidetes; Gêneros: dominância mudou de <i>Blautia</i> para <i>Bifidobacterium</i> e ↓ <i>Eubacterium</i> .	↓PC (ns), ↓2.6% CC, Sem impacto na GC*	Sem impacto na GJ, lipídeos séricos (tendeu a ↓triglicerídeos e colesterol total).
Song et al., 2015	ECR Paralelo	Prebiótico: Suplementação com <i>Schissandra chinensis</i> fruit (SCF) vs. placebo	12 sem	28	Gênero: 100% fem Asiáticos IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 29.9 ± 4.2 Idade (anos): 34.9 ± 6.4 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Perfil de comunidade microbiana (DGGE). Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> SCF: Sem impacto a nível de filós (SCF e placebo mostraram ↓Firmicutes e ↑Bacteroidetes); porém grande impacto na composição dos gêneros (↑ <i>Akkermansia</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bifidobacterium</i> e ↓ <i>Ruminococcus</i> ).	Sem impacto no PC comparado ao placebo, porém maior ↓in CC e GC*	Prebiótico tendeu a ter maior ↓ na GJ e triglicerídeos.
Han et al., 2015b	ECR Paralelo	Prebiótico: Suplementação com kimchi fresco vs. kimchi fermentado	8 sem	23	Gênero: 100% fem Asiáticos IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 28 ± 2.3 (fresh), 27.8 ± 2.2(fermented)	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana usando metabarcoding do gene 16S rRNA (454 GS Junior). <i>Resultados:</i> Ambos os grupos: ↓relação de F/B e ↑Proteobacteria e Actinobacteria. Kimchi fermentado: ↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> e <i>Bifidobacterium</i> , ↓ <i>Blautia</i>	Kimchi fresco: Sem impacto no PC, ↓2.4% CC e ↓4.8% GC. Kimchi fermentado: Sem	Kimchi fresco: ↓7.4% PAD, Sem impacto na GJ ou lipídeos séricos. Kimchi fermentado: ↓7.4% PAS, Sem impacto na GJ ou

					Idade (anos): 30.0-60.0 Comorbidades: NA	impacto no PC, CC ou GC.	lipídeos séricos.	
Karl et al., 2015	ECNR	Prebiótico: 9sem dieta hipocalórica (integrals, ervas medicinais) + guarun, pectin, k onjac + 14sem manutenção	23 sem	77	Gênero: 63% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 32.3 ± 2.9 Asiáticos Idade (anos): 41.0 ± 7.0 Comorbidades: NA	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando metabarcoding do gene 16S rRNA (454 GS FLX). <i>Resultados:</i> ↓Diversidade alfa. Variabilidade inter-indivíduos > intra-indivíduos. Filos: ↑ <i>Actinobacter</i> e ↓ <i>Proteobacter</i> , Sem impacto em Firmicutes, Bacteroidetes ou relação de F/B. Famílias: ↑ <i>Bifidobacteriaceae</i> e ↓ <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Desulfovibrionaceae</i> .	↓6.6% PC, CC e GC indisponíveis	↓3.1% PAS, ↓5.6% PAD, ↓3.2% GJ, ↓10% insulina, ↓2.7% HOMA-IR, ↓7.1% colesterol total, ↓24.5% triglicérides, ↓25.7%PCR, ↓11.4% IL-6
Uphadyaya et al., 2016	ECR com cross-over	Prebiótico: 12 sem intervenções de 12 sem (amido resistente tipo 4 [ART4] vs. placebo) com 2 semanas de wash-out	26 sem	20	Gênero: 60% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 32.8 Norte Americanos Idade (anos): 32.0-77.0 Comorbidades: SM	<i>Metodologia:</i> Taxonomia microbiana, diversidade alfa e beta usando metabarcoding do gene 16S rRNA (Illumina MiSeq). <i>Resultados:</i> -ART4 comparado ao placebo: Sem impacto na diversidade microbiana; modificação em 71 OTUs, incluindo ↑ <i>Ruminococcus</i> , <i>Blautia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Parabacteroides</i> . No geral, tendeu a ↑Bacteroidetes e reduzir a relação F/B. -Pre e post-ART4: ↑ <i>Clostridium</i> Cluster XIVa (mas não Cluster IV); ↑ <i>Bifidobacterium</i> e <i>Parabacteroides</i> . Sem impacto em <i>Ruminococcus</i> , <i>F. prausnitzii</i> e <i>Dorea</i> .	-Post-ART4: Sem impacto no PC, ↓2.2% CC, ↓0.8% GC	-Post-ART4: ↓4.3% GJ, ↓2.3% HbA1c, ↓4.4% colesterol total, Sem impacto nos triglicérides, ↓24% TNF-alpha, Sem impacto em IL-6.
Takahashi et al., 2016	ECR Paralelo	Probiótico: 12 sem Suplementação com <i>B. animalis</i> ssp.(BA) vs. placebo	12 sem	16 0	Gênero: 36.4% fem IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 26.8 ± 1.5 Asians Idade (anos): 46.9 ± 8.8 Sem comorbidades	<i>Metodologia:</i> Composição microbiana usando PCR de grupos específicos (qPCR). <i>Resultados:</i> Grupo BA apresentou ↑de bifidobacteria total e <i>B. lactis</i> . Sem impacto em <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. angulatum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. dentium</i> e <i>B. infantis</i> .	Sem diferença entre BA e placebo na alteração de PC.	Sem diferença entre BA e placebo na GJ, HbA1c, TC, triglicérides.

- Símbolos iguais ( $\varphi$ ,  $\delta$ ,  $\eta$ ) identificam pacientes em comum; \*Análise de gordura corporal realizada utilizando absorciometria radiológica de feixe duplo (DEXA); <sup>§</sup> Análise de gordura corporal realizada utilize impedância bioelétrica (BIA).

- Unidades: idade (em anos) mostrado em média ± desvio padrão; IMC (kg/m<sup>2</sup>) mostrado em intervalo ou média ± desvio padrão, dados antropométricos mostrados em percentual de modificação.

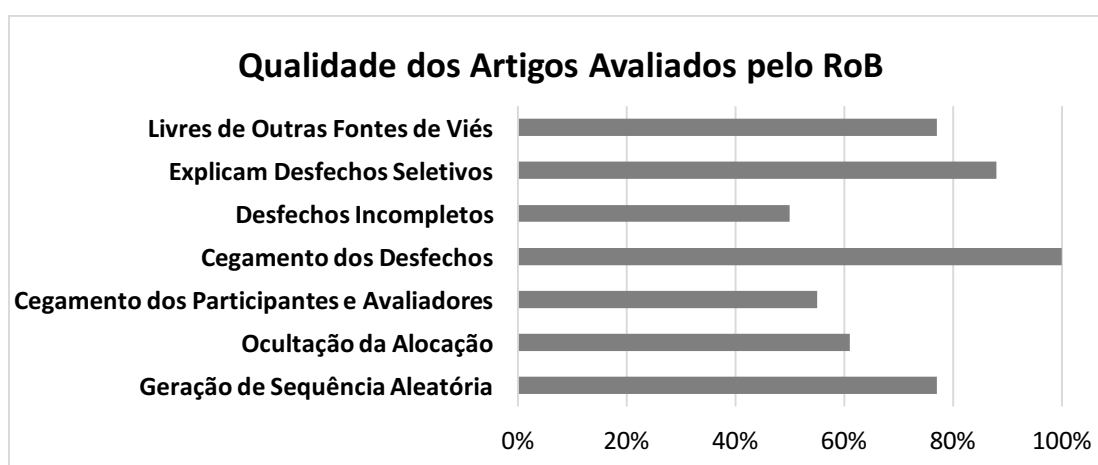
- Abreviações (ordem alfabética): Amido Resistente tipo 4 (ART4) *B. animalis* (BA), Circunferência da Cintura (CC), Diabetes Mellitus tipo II (DM2), Ensaio Clínico Não Randomizado (ECNR), Ensaio Clínico Randomizado (ECR), Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B), Frutose do tipo Inulina (FTI), Glicemia de Jejum (GJ), Gordura Corporal (GC), Grão Integrais (GI), Grãos Refinados (GR), Hemoglobina Glicada (HbA1C), Índice de Resistência a Insulina (HOMA-IR), Índice de Massa Corporal (IMC), Indisponível (NA) *L. amylovorus* (LA), *L. fermentum* (LF), *L. rhamnosus* (LR), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Peso corporal (PC), Proteína C Reativa (PCR), *Schisandra chinensis* fruit (SCF), Síndrome Metabólica (SM).

Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

## 7.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

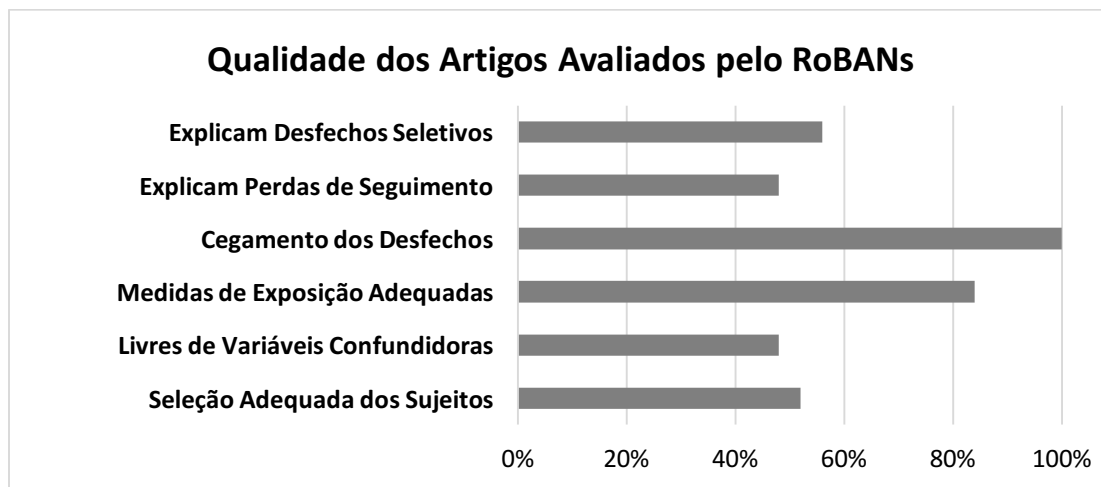
Dentre os 43 artigos incluídos, 18 tiveram sua qualidade avaliada pelo RoB (ECRs) e 25 pelos RoBANs (ECNR) (Anexo C). Usando a ferramenta de avaliação RoB, 77% dos estudos apresentaram geração de sequência aleatória, 61% reportaram ocultação de alocação, 55% tinham cegamento dos participantes e avaliadores, 100% envolveram cegamento de avaliadores dos desfechos (ou desfechos que não sofrem impacto pela avaliação), 50% apresentaram desfechos incompletos, 88% explicam relatos de desfechos seletivos e 77% foram julgados livres de outras fontes de viés. Dentre os estudos avaliados pelo RoBANs, 52% apresentaram seleção adequada dos sujeitos, 48% foram julgados livres de variáveis confundidoras, 84% tinham medidas de exposição adequadas, 100% tinham desfechos cegados (ou desfechos que não sofrem impacto pela avaliação), 48% reportaram as perdas de seguimento e 56% explicam relatos de desfechos seletivos.

Figura 7: Fluxograma de Avaliação dos Artigos (RoB)



Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

Figura 8: Fluxograma de Avaliação dos Artigos (RoBANs)



Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

## 8 DISCUSSÃO

O crescente interesse no estudo da microbiota intestinal no campo da obesidade é motivado pela possibilidade da manipulação da mesma como ferramenta para atingir e manter o peso e a composição corporal desejados nessas situações clínicas. Essa revisão demonstra que qualquer tipo de intervenção para perda de peso (nutricional, cirúrgica ou através da manipulação direta da microbiota intestinal) impacta na composição da mesma, entretanto esse impacto nem sempre está correlacionado com a quantidade de perda ponderal. Fundamentalmente, esse estudo sugere que as características individuais iniciais da microbiota dos sujeitos interferem na resposta as intervenções. Esta é a primeira revisão sistemática a investigar o impacto de diferentes mecanismos para tratamento da obesidade na microbiota intestinal.

A microbiota intestinal de cada indivíduo é única em sua abundância e composição e extensamente influenciada por fatores ambientais, genéticos, via de nascimento (parto vaginal vs. cesária), padrão nutricional na infância, condições sanitárias e uso de antibióticos.<sup>32</sup> Importantes mudanças ocorrem na composição da microbiota durante a primeira infância, especialmente nos dois primeiros anos de vida, e, após este período, ela adquire estabilidade relativa.<sup>29</sup> O padrão nutricional dos indivíduos ao longa de suas vidas tem uma importância extrema na composição da microbiota intestinal<sup>187</sup>, e associam-se a três perfis (clusters) de composição microbiana, denominados enterotipos.<sup>33</sup> Os enterotipos dividem-se de acordo com o predomínio de *Bacteroides* (que está associado a dieta rica em proteínas e gorduras animais), *Prevotella* (associado a dietas ricas em carboidratos) ou *Ruminococcus*. Especula-se que estes enterotipos possam estar correlacionados ao estado de saúde individual. Entretanto, mudanças de estilo de vida, de padrão nutricional ou suplementações alimentares podem impactar rápida e abrangentemente na dinâmica da microbiota intestinal, modificando-a em intervalo de tempo curto, como em 24 horas.<sup>35</sup>

A primeira dificuldade em sumarizar os resultados dessa revisão ocorreu devido ao uso de diferentes técnicas de biologia molecular (DGGE, PCR, FISH, sequenciamento de alto desempenho) usadas nos estudos incluídos para avaliar a composição da microbiota intestinal antes e depois das intervenções, o que resultou em maneiras diferentes de apresentar as mudanças na microbiota. Essas técnicas acessam diferentes níveis filogenéticos (filos, gêneros, espécies) e outras caracterizações da microbiota, como riqueza (diversidade alfa) e

variação inter-indivíduos (diversidade beta). Além disso, mesmo quando a mesma técnica foi utilizada entre diferentes estudos, houve discrepância nos métodos subsequentes de avaliação utilizados, como ferramentas de bioinformática, tamanhos de sequências agrupados no sequenciamento pelo gene 16S, fragmento utilizado como amplicon, bancos de genes utilizados no agrupamento das sequências, entre outras. Todas essas diferentes opções de análises dos dados podem levar a resultados divergentes ou incomparáveis.<sup>188</sup> Adicionalmente, a metodologia de coleta e armazenamento de alíquotas fecais não foi uniforme entre os estudos, o que pode alterar a composição microbiana.<sup>38</sup> Essas diferenças e o pequeno número de pacientes analisados com metodologia semelhante para cada classe de microrganismo, representaram o primeiro obstáculo para realização de metanálise com os resultados dessa revisão.

Outro desafio foram os diferentes tipos e durações de intervenções encontrados nos estudos, e o amplo número de delineamentos escolhidos. A maioria dos estudos incluídos nessa revisão não tinham delineamento ideal para acessar a relação entre intervenções para perda de peso e microbiota, visto que apenas 18 estudos (41%) eram ECR.

A avaliação do risco de viés entre os estudos incluídos demonstrou tendência geral de qualidade baixa ou moderada entre os mesmos, devido a presença de fontes prováveis de viés. Esses riscos incluíam o uso de amostras pequenas (58% dos estudos incluíram menos de 30 pacientes), critérios amplos de inclusão dos pacientes (ampla faixa de IMC e idade, e sem critério para inclusão de sexos), ausência de controles, descrição incompleta da população incluída e não-observância de outras potenciais fontes de viés na elaboração dos protocolos experimentais.

Outro possível fator confundidor na composição da microbiota intestinal é a presença de comorbidades, que não foram descritas em todos os estudos. Historicamente, a obesidade era associado a abundância aumentada do filo Firmicutes e reduzida de Bacteroidetes<sup>81; 158; 164; 176;</sup> entretanto, essa associação não se confirmou em estudos subsequentes.<sup>89; 140; 169</sup> Uma das possíveis explicações para estes resultados divergentes é a presença de comorbidades. Especificamente, a presença de DM2 está associada ao aumento da taxa Firmicutes/Bacteroidetes.<sup>155</sup>

Apesar das limitações associadas aos aspectos supracitados, essa revisão permite as observações a seguir. Inicialmente, quando consideradas intervenções nutricionais, nossos resultados sugerem que dietas restritivas promovem redução na diversidade microbiana, que está correlacionada com deficiência de macronutrientes, e não com perda de peso



especificamente. Por exemplo, a restrição de carboidratos pode ocasionar mudanças na abundância e atividade de vários grupos bacterianos.<sup>153</sup> Já a ingestão de gorduras impacta na composição microbiana, na permeabilidade intestinal e na endotoxemia metabólica.<sup>189</sup> Adicionalmente, dietas ricas em proteínas também demonstraram impacto na microbiota, reduzindo sua diversidade e modificando a taxonomia.<sup>190</sup> No geral, as intervenções nutricionais incluídas nessa revisão levaram a redução de alguns grupos bacterianos, como os *Firmicutes* produtores de butirato (*Clostridium Clusters IV e XIVa*), *Lactobacillus sp.* e *Bifidobacterium sp.*. Esses resultados indicam uma redução na ingestão de carboidratos complexos pelos pacientes submetidos a essas intervenções, ou seja, redução desses nutrientes que funcionam como prebióticos para esses grupos bacterianos.<sup>191</sup>

Os estudos com intervenções nutricionais para perda ponderal incluídos também indicam que as diferenças na abundância e composição da microbiota intestinal basal entre os indivíduos são importantes.<sup>154; 161; 192</sup> Sugerem ainda que a composição inicial da microbiota de cada indivíduo possa ser utilizada como ferramenta preditiva da sua resposta a intervenção, assim como, futuramente, definidora da melhor terapia a cada sujeito.<sup>157</sup> Outros estudos também indicam que a composição inicial da microbiota intestinal pode prever a responsividade a intervenções para perda ponderal, incluindo a melhora dos parâmetros metabólicos,<sup>193</sup> além de influenciar a resposta a intervenções com prebióticos.<sup>194; 195</sup> A riqueza microbiana é um dos fatores que determina a resposta as intervenções nutricionais, e uma baixa abundância microbiana indica uma pior resposta à elas. Entretanto, determinadas intervenções foram capazes de aumentar a contagem microbiana, sugerindo um avanço entre a detecção de risco e a redução/ eliminação do mesmo.<sup>159</sup> Além disso, a abundância relativa elevada de *A. muciniphila*, uma bactéria degradadora de muco, parece interferir positivamente na resposta as intervenções nutricionais e na trajetória de sucesso em termos de perda ponderal.<sup>157; 160; 161; 162</sup> Essa mesma espécie também foi associada a integridade intestinal, homeostase de glicose e saúde cardiometabólica.<sup>162</sup> Essas observações reforçam o possível benefício de abordagens personalizadas para perda ponderal, que considere as características basais da microbiota intestinal individual.

Os dados obtidos através dos estudos que utilizaram intervenções cirúrgicas para perda ponderal sugerem que elas interfiram nas características da microbiota intestinal devido a diversos fatores, dependentes da técnica cirúrgica utilizada. Dentre as técnicas avaliadas, a gastroplastia vertical, cirurgia com técnica restritiva, induz ao menor impacto na microbiota. As mudanças encontradas após esse procedimento estão relacionadas a adaptação das

bactérias a restrição calórica e são semelhantes as observadas após restrição nutricional, além de serem observadas com as outras técnicas cirúrgicas de maneira geral.<sup>140</sup> A redução do filo Firmicutes, e conseqüentemente da fermentação intestinal, pode reduzir a extração de energia da dieta e a produção de AGCC, como acetato e propionato, que são substratos para gliconeogênese e lipogênese.<sup>140</sup> A RYGB também ocasiona redução semelhante do filo Firmicutes, porém provoca outras modificações mais amplas na microbiota intestinal. Esses resultados devem-se possivelmente às mudanças anatômicas que expõe o estômago remanescente a maior acidez e reduzem a superfície intestinal absorptiva.<sup>140</sup> Adicionalmente, o tempo de trânsito intestinal está reduzido e o aumento do pH intestinal modifica o potencial de oxirredução, com provável impacto nos microrganismos aeróbios ou facultativos, como o filo Proteobacteria. O aumento nesse filo observado após a cirurgia RYGB também pode estar relacionado a redução da translocação bacteriana para o sangue, em paralelo com melhora da resistência à insulina e inflamação sistêmica, visto que as espécies desse filo contribuem para a maioria do DNA bacteriano presente no sangue.<sup>139</sup> Outra possível explicação para o aumento do filo Proteobacteria (especificamente da espécie *E. coli*) é sua contribuição para extração maior de energia da dieta no pós-operatório, visto que estudos experimentais indicam que *E. coli* aumenta a sobrevivência em situações de inanição.<sup>139</sup>

Embora essas modificações observadas no pós-operatório de cirurgia bariátrica, especialmente métodos mistos, melhorem marcadores inflamatórios no pós-operatório, existe preocupação sobre o risco de inflamação dos colonócitos e desenvolvimentos de carcinoma colorretal (CCR). Esse potencial aumento de risco do ponto de vista de disbiose microbiana deve-se ao aumento de *Enterobacter cancerogenus*, *Shigella boydii* e *Salmonella enterica*, associado a redução dos Firmicutes produtores de butirato.<sup>138</sup> Apesar de existir resultado de revisão sistemática sobre o tema indicando redução do risco de CCR em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica,<sup>196</sup> provavelmente devido a perda de peso, especula-se que haja vantagem na solução dessa disbiose do pós-operatório em pacientes com fatores de risco conhecidos para essa patologia, como história familiar positiva ou pólipos em exames anteriores.

Os estudos incluídos que envolveram intervenções com probióticos foram muito heterogêneos em relação a duração das intervenções e as cepas e concentrações do microrganismo utilizado. Enquanto *L. plantarum* levou a perda ponderal, *L. fermentum* e *L. amylovorus* não tiveram impacto na perda ponderal, porém resultaram em redução do percentual de gordura corporal. Além disso, *L. rhamnosus* não apresentou impacto na antropometria na população geral do estudo, porém foi capaz de reduzir peso corporal e

percentual de gordura quando consideradas apenas as mulheres. Estudos adicionais, que não preencheram critérios de inclusão para essa revisão sistemática, também descrevem associações entre determinadas cepas bacterianas e mudanças no peso corporal. Em 2011, uma revisão sistemática nesse tópico encontrou associação entre *L. acidophilus*, *L. fermentum* e *L. ingluviei* com ganho ponderal; enquanto *L. plantarum* e *L. gasseri* foram associadas a perda de peso.<sup>94</sup> Após a publicação desses resultados, o grupo sofreu críticas por terem incluído estudos cujas intervenções que resultaram em ganho de peso foram aplicadas em crianças, o que poderia representar seu desenvolvimento fisiológico e crescimento, não indicando risco de desenvolver obesidade na vida adulta.<sup>197</sup> Mais recentemente, outras revisões sistemáticas abordando o mesmo tópico foram publicadas, com resultados divergentes. Enquanto uma delas concluiu que os probióticos tem eficácia limitada na redução do peso corporal, a outra encontrou que a suplementação com os mesmos pode ser utilizada para fins de perda ponderal, especialmente quando várias cepas são combinadas no mesmo produto.<sup>198; 199</sup>

Os prebióticos, compostos que resistem a digestão no intestino delgado e chegam íntegros ao cólon, onde são fermentados pela ação da microbiota intestinal, são primariamente representados pelos carboidratos. Seu uso como suplemento alimentar também foi avaliado nessa revisão. A análise dos estudos incluídos permite afirmar que não apenas os oligossacarídeos servem como prebióticos, mas também outras substâncias são capazes de causar impacto na microbiota intestinal e suas funções, levando ao aumento de bifidobactéria. Paralelamente ao efeito bifidogênico, a suplementação com prebióticos facilita a alimentação cruzada entre as espécies, resultando no aumento das bactérias produtoras de butirato, e conseqüente aumento da produção do mesmo. Além de agir na imunomodulação e possuir propriedades anti-inflamatórias, o butirato atua na manutenção da barreira intestinal impermeável, pois esse AGCC é a principal fonte de nutrição dos colonócitos.<sup>200</sup> Adicionalmente, os resultados dessa revisão sugerem um potencial efeito benéfico da suplementação com prebióticos, especialmente devido a redução de percentual de gordura e melhora do perfil metabólico, incluindo redução da intolerância a glicose e melhora do perfil lipídico. Corroborando com esses resultados, uma revisão sistemática com metanálise publicada recentemente encontrou redução nos níveis plasmáticos de colesterol total, triglicerídeos e insulina de jejum após intervenção com prebióticos e simbióticos em indivíduos com sobrepeso ou obesidade.<sup>201</sup> Entretanto, especula-se que o potencial benefício

dessa suplementação seja dependente da microbiota intestinal basal de cada indivíduo e do seu padrão nutricional habitual, especialmente da ingestão de fibras.<sup>202</sup>

Os resultados observados após a manipulação da microbiota intestinal sugerem um possível efeito causal da composição da microbiota intestinal no manejo do peso corporal e metabolismo. Em concordância com esses achados em humanos, estudos experimentais demonstraram que a transferência da microbiota intestinal de ratos discordantes para obesidade e padrão metabólico impactaram nos desfechos de ganho ponderal, resistência à insulina e desenvolvimento de doença hepática gordurosa não-alcoólica em ratos receptores.<sup>203; 204</sup> Além disso, um ensaio clínico que transferiu microbiota intestinal de indivíduos eutróficos saudáveis a indivíduos com síndrome metabólica, encontrou mudanças na composição da microbiota dos receptores, associada a melhora da resistência à insulina.<sup>113</sup> Entretanto, diante do conhecimento atual, uma conclusão sobre a causalidade da composição da microbiota intestinal, assim como o envolvimento exato de cada espécie na regulação do peso corporal em humanos, ainda não é possível.

Apesar da importante redução na morbidade e mortalidade usualmente associada a perda de peso na população obesa, modificações no perfil taxonômico e na produção de metabólitos oriundos da microbiota intestinal pode ser danosa a saúde do cólon. Determinados tipos de intervenção nutricional comumente utilizados para perda de peso (ex: dietas ricas em proteínas e pobres em carboidratos) podem contribuir para formação de compostos e metabólitos que geram inflamação intestinal, produção de espécies reativas de oxigênio e genotoxicidade, aumentando o risco de CCR.<sup>205</sup> Redução no grupo de bactérias produtoras de butirato e aumento do filo Proteobacteria são comuns após intervenções nutricionais e cirúrgicas para perda de peso, e também estão associadas ao desenvolvimento de CCR.<sup>206</sup> Especula-se que terapias direcionadas a microbiota, como o uso de prebióticos ou probióticos, possam combater a disbiose intestinal associada a lesão dos colonócitos e CCR.<sup>207</sup>

Em resumo, os resultados disponíveis em humanos sugerem que qualquer tipo de intervenção para perda ponderal impacta na microbiota intestinal; entretanto, a relação entre a composição da mesma e a regulação do peso corporal ainda precisa ser determinada.

## 8.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esse estudo permitiu uma ampla revisão e atualização sobre o tópico, porém algumas limitações precisam ser consideradas. As diferenças existentes entre os protocolos adotados

pelos estudos na coleta e armazenamento das amostras fecais, e a ampla gama de metodologias utilizadas (com ou sem-alvo microbiano) para avaliação da microbiota intestinal, resultaram em maneiras distintas de apresentação dos resultados sobre a abundância e composição da mesma (diferentes níveis taxonômicos avaliados). Os delineamentos de estudo utilizados foram variáveis (ECR, ECNT, estudos observacionais e estudos de intervenção intra-grupo), o que também representa um fator limitador para generalizações. Adicionalmente, a duração das intervenções e o período de seguimento foi diferente entre os estudos, e as populações envolvidas apresentaram critérios de inclusão variáveis quanto a idade, gênero, presença de comorbidades e localização geográfica dos participantes, o que pode representar fator de confusão. Uma metanálise dos resultados apresentados não foi factível ou adequada; portanto, generalizações devem ser feitas com cautela.

## 8.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Tendo em vista os resultados observados e as lacunas ainda existentes no tema abordado, nosso trabalho identificou algumas espécies e grupos bacterianos que têm importância na relação entre obesidade e microbiota intestinal, e, portanto, necessitam de maiores estudos (Tabela 7).

Tabela 7: Espécies e Grupos Bacterianos de Interesse no Estudo da Microbiota Intestinal e Obesidade

<b>Bactérias</b>	<b>Descrição</b>	<b>Associações Encontradas</b>
<b><i>Clostridium Cluster IV e XIVa</i></b>	Filo Firmicutes, G+, anaeróbios estrictos. Bactérias comensais, produtoras de butirato. Habitam a mucosa intestinal.	<i>Diferentes esposas de Interesse no</i>
<b><i>Akkermansia muciniphila</i></b>	Filo Verrucomicrobia, G-, anaeróbios estrictos. Degradam mucina.	<i>Preditora da Resposta a intervenções para perda de peso. Associada a para perda de peso. bios es de Intereíndrome Metabeda a</i>
<b><i>Bifidobacterium spp.</i></b>	Filo Actinobacteria, G-, anaeróbios facultativos. Importantes fermentadoras. Usadas como probióticos.	<i>Associadas a ↑Insulinemia</i>
<b><i>Lactobacillus</i></b>	Filo Firmicutes, G+, anaeróbios facultativos. Importantes fermentadoras. Usadas como probióticos.	<i>Associadas a ermentadoras. Usad</i>
<b><i>Faecalibacterium prausnitzii</i></b>	Filo Firmicutes, G+. -Comensais, produtoras de butirato. Habitam a mucosa intestinal	<i>Associadas a produtoras de butirato. H</i>

Fonte: Seganfredo, F.B. (2017)

## 9 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática acessou estudos com diferentes intervenções para sobrepeso ou obesidade. Existiram importantes diferenças nas metodologias, delineamentos, duração da intervenção e seguimento dos participantes nesses estudos. No geral, a qualidade das evidências apresentadas, analisada através do risco de viés dos artigos incluídos, foi considerada baixa a moderada. Sabe-se que a composição da microbiota intestinal é única para cada indivíduo e é influenciada por diversos fatores. Essa revisão mostra que todos os tipos de intervenção para perda de peso (nutricional, cirúrgica ou com uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos) incluídas nessa revisão sistemática impactaram na composição da microbiota, porém as mudanças na mesma nem sempre se correlacionaram com a quantidade de peso corporal perdido. Outro aspecto relevante observado foi a importância da composição microbiana basal de cada indivíduo na resposta do mesmo as intervenções para perda de peso. Intervenções nutricionais restritivas e a cirurgia bariátrica parecem reduzir a abundância microbiana e promover modificações com potencial danoso à saúde do cólon a longo termo do ponto de vista microbiano, o que pode ser de importante avaliação em pacientes que apresentem fatores de risco adicionais para CCR. O uso de prebióticos pode ser capaz de restaurar uma microbiota saudável, além de alterar a composição corporal, reduzindo o percentual de gordura corporal. Novos ensaios clínicos, incluindo maior número de pacientes e metodologia padronizada para avaliação da microbiota intestinal, são necessários para o estabelecimento de conclusões sobre o papel de microrganismos específicos na saúde humana, assim como desvendar o impacto do uso de diferentes tipos de probióticos na microbiota intestinal.

## 10 BIBLIOGRAFIA

- 1 ORGANISATION, W. H. Obesity and overweight. January, 2015 2016. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> >. Acesso em: January, 13.
- 2 MALTA, D. C. et al. Risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey in capitals of Brazil, Vigitel 2014. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18 Suppl 2, p. 238-55, Dec 2015. ISSN 1980-5497. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27008618> >.
- 3 SAÚDE, M. D. **VIGITEL Brasil 2016 - Hábitos dos Brasileiros Impactam no Crescimento da Obesidade e Aumento da Prevalência de Diabetes e Hipertensão.** [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel\\_17-4-17-final.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel_17-4-17-final.pdf) 2017.
- 4 DE SOUZA, R. **Methods for body composition analysis in obese adults.** GOMES, A.; DO PRADO, C., et al. Campinas: Rev Nutr. 27: 569-583 p. 2014.
- 5 ROTHMAN, K. J. BMI-related errors in the measurement of obesity. **Int J Obes (Lond)**, v. 32 Suppl 3, p. S56-9, Aug 2008. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695655> >.
- 6 ROMERO-CORRAL, A. et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 6, p. 959-66, Jun 2008. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283284> >.
- 7 Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 854, p. 1-452, 1995. ISSN 0512-3054. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594834> >.
- 8 SHIWAKU, K. et al. Appropriate BMI for Asian populations. **Lancet**, v. 363, n. 9414, p. 1077, Mar 2004. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051297> >.
- 9 ORGANIZATION., W. H. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.** Available online from: [http://www.who.int/nmh/events/ncd\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/) 2013.
- 10 MENDIS, S.; DAVIS, S.; NORRVING, B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. **Stroke**, v. 46, n. 5, p. e121-2, May 2015. ISSN 1524-4628. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873596> >.



- 11 SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-61, Jun 2011. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561658> >.
- 12 HAMMOND, R. A.; LEVINE, R. The economic impact of obesity in the United States. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 3, p. 285-95, 2010. ISSN 1178-7007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437097> >.
- 13 INSTITUTE, M. G. **Overcoming obesity:An initial economic analysis**. Available online from: <http://www.mckinsey.com/> 2014.
- 14 DE OLIVEIRA, M. L.; SANTOS, L. M.; DA SILVA, E. N. Direct healthcare cost of obesity in brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. e0121160, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830909> >.
- 15 MORGEN, C. S.; SORENSEN, T. I. Obesity: global trends in the prevalence of overweight and obesity. **Nat Rev Endocrinol**, v. 10, n. 9, p. 513-4, Sep 2014. ISSN 1759-5037 (Electronic)1759-5029 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048038> >.
- 16 VAN ROSSUM, C. T. et al. Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 26, n. 4, p. 517-28, Apr 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075579> >.
- 17 DUBOIS, L. et al. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e30153, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347368> >.
- 18 CALUGI, S. et al. Weight loss and clinical characteristics of young adults patients seeking treatment at medical centers: data from the QUOVADIS Study. **Eat Weight Disord**, v. 17, n. 4, p. e314-9, Dec 2012. ISSN 1590-1262. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449084> >.
- 19 SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLoS Biol**, v. 14, n. 8, p. e1002533, Aug 2016. ISSN 1545-7885. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27541692> >.
- 20 URSELL, L. K. et al. Defining the human microbiome. **Nutr Rev**, v. 70 Suppl 1, p. S38-44, Aug 2012. ISSN 1753-4887. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22861806> >.

- 21 MARCHESI, J. R. Prokaryotic and eukaryotic diversity of the human gut. **Adv Appl Microbiol**, v. 72, p. 43-62, 2010. ISSN 0065-2164. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602987> >.
- 22 LEY, R. E.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 837-48, Feb 2006. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497592> >.
- 23 SEKIROV, I. et al. Gut microbiota in health and disease. **Physiol Rev**, v. 90, n. 3, p. 859-904, Jul 2010. ISSN 1522-1210. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664075> >.
- 24 SWIDSINSKI, A. et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 8, p. 1131-40, Feb 2005. ISSN 1007-9327. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15754393> >.
- 25 VRIEZE, A. et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. **Diabetologia**, v. 53, n. 4, p. 606-13, Apr 2010. ISSN 1432-0428. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101384> >.
- 26 NEHRA, V. et al. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. **Physiology (Bethesda)**, v. 31, n. 5, p. 327-35, 09 2016. ISSN 1548-9221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27511459> >.
- 27 DOMINGUEZ-BELLO, M. G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 107, n. 26, p. 11971-5, Jun 2010. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566857> >.
- 28 KASHTANOVA, D. A. et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. **Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 620-7, Jun 2016. ISSN 1873-1244. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946974> >.
- 29 LOZUPONE, C. A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 220-30, Sep 2012. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972295> >.
- 30 RAJILIĆ-STOJANOVIĆ, M. et al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. **Environ Microbiol**, Oct 2012. ISSN 1462-2920. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286720> >.

- 31 FAITH, J. J. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. **Science**, v. 341, n. 6141, p. 1237439, Jul 2013. ISSN 1095-9203. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828941> >.
- 32 VOREADES, N.; KOZIL, A.; WEIR, T. L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. **Front Microbiol**, v. 5, p. 494, 2014. ISSN 1664-302X. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295033> >.
- 33 ARUMUGAM, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174-80, May 2011. ISSN 1476-4687. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21508958> >.
- 34 BUSHMAN, F. D.; LEWIS, J. D.; WU, G. D. Diet, gut enterotypes and health: is there a link? **Nestle Nutr Inst Workshop Ser**, v. 77, p. 65-73, 2013. ISSN 1664-2155. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107497> >.
- 35 DAVID, L. A. et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. **Genome Biol**, v. 15, n. 7, p. R89, 2014. ISSN 1474-760X. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146375> >.
- 36 ZOETENDAL, E. G. et al. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: a review. **J Nutr**, v. 134, n. 2, p. 465-72, Feb 2004. ISSN 0022-3166. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747690> >.
- 37 KUCZYNSKI, J. et al. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. **Nat Rev Genet**, v. 13, n. 1, p. 47-58, Dec 2011. ISSN 1471-0064. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179717> >.
- 38 CHOO, J. M.; LEONG, L. E.; ROGERS, G. B. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. **Sci Rep**, v. 5, p. 16350, 2015. ISSN 2045-2322 (Electronic)2045-2322 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26572876> >.
- 39 GORZELAK, M. A. et al. Methods for Improving Human Gut Microbiome Data by Reducing Variability through Sample Processing and Storage of Stool. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0134802, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252519> >.
- 40 ZOETENDAL, E. G. et al. Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. **Appl Environ Microbiol**, v. 68, n. 7, p. 3401-7, Jul 2002. ISSN 0099-2240. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12089021> >.

- 41 AAGAARD, K. et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. **FASEB J**, v. 27, n. 3, p. 1012-22, Mar 2013. ISSN 1530-6860. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165986> >.
- 42 HART, M. L. et al. Comparative Evaluation of DNA Extraction Methods from Feces of Multiple Host Species for Downstream Next-Generation Sequencing. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0143334, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599606> >.
- 43 FRAHER, M. H.; O'TOOLE, P. W.; QUIGLEY, E. M. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 9, n. 6, p. 312-22, Mar 2012. ISSN 1759-5053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450307> >.
- 44 PEAKE, I. The polymerase chain reaction. **J Clin Pathol**, v. 42, n. 7, p. 673-6, Jul 1989. ISSN 0021-9746. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2668341> >.
- 45 CASE, R. J. et al. Use of 16S rRNA and rpoB genes as molecular markers for microbial ecology studies. **Appl Environ Microbiol**, v. 73, n. 1, p. 278-88, Jan 2007. ISSN 0099-2240. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071787> >.
- 46 HELLER, M. J. DNA microarray technology: devices, systems, and applications. **Annu Rev Biomed Eng**, v. 4, p. 129-53, 2002. ISSN 1523-9829. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117754> >.
- 47 HIRAOKA, S.; YANG, C. C.; IWASAKI, W. Metagenomics and Bioinformatics in Microbial Ecology: Current Status and Beyond. **Microbes Environ**, v. 31, n. 3, p. 204-12, Sep 2016. ISSN 1347-4405. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383682> >.
- 48 COLE, J. R. et al. The Ribosomal Database Project: improved alignments and new tools for rRNA analysis. **Nucleic Acids Res**, v. 37, n. Database issue, p. D141-5, Jan 2009. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004872> >.
- 49 SPICER, K. J. G. J. I. **Biodiversity: an introduction**. Blackwell Publishing, 2004. ISBN ISBN 1-4051-1857-1.
- 50 SANGER, F.; NICKLEN, S.; COULSON, A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 74, n. 12, p. 5463-7, Dec 1977. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/271968> >.
- 51 DE VOS, W. M. Mining the microbes--the human microbiome as model. **Microb Biotechnol**, v. 2, n. 2, p. 153-4, Mar 2009. ISSN 1751-7915. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21261908> >.

- 52 BREITBART, M. et al. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. **J Bacteriol**, v. 185, n. 20, p. 6220-3, Oct 2003. ISSN 0021-9193. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14526037> >.
- 53 CONSORTIUM, I. H. G. S. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. **Nature**, v. 431, n. 7011, p. 931-45, Oct 2004. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496913> >.
- 54 QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, n. 7285, p. 59-65, Mar 2010. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203603> >.
- 55 RAFAEL TOJO, A. S., MARTA G CLEMENTE, CLARA G DE LOS REYES-GAVILÁN, ABELARDO MARGOLLES, MIGUEL GUEIMONDE, AND PATRICIA RUAS-MADIEDO. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. **World J Gastroenterol.**, v. 20, n. 41, p. 15163-15176, 2014.
- 56 TANG, W. H.; KITAI, T.; HAZEN, S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. **Circ Res**, v. 120, n. 7, p. 1183-1196, Mar 2017. ISSN 1524-4571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28360349> >.
- 57 CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. **Curr Pharm Des**, v. 15, n. 13, p. 1546-58, 2009. ISSN 1873-4286. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442172> >.
- 58 CANFORA, E. E.; JOCKEN, J. W.; BLAAK, E. E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. **Nat Rev Endocrinol**, v. 11, n. 10, p. 577-91, Oct 2015. ISSN 1759-5037. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260141> >.
- 59 MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? **Diabetes Care**, v. 33, n. 10, p. 2277-84, Oct 2010. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876708> >.
- 60 CANI, P. D.; EVERARD, A.; DUPARC, T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. **Curr Opin Pharmacol**, v. 13, n. 6, p. 935-40, Dec 2013. ISSN 1471-4973. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075718> >.
- 61 LIN, H. V. et al. 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, p. e35240, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506074> >.

- 62 THOMAS, C. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. **Cell Metab**, v. 10, n. 3, p. 167-77, Sep 2009. ISSN 1932-7420. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723493> >.
- 63 JANDHYALA, S. M. et al. Role of the normal gut microbiota. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 29, p. 8787-803, Aug 2015. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26269668> >.
- 64 BÄCKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 44, p. 15718-23, Nov 2004. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505215> >.
- 65 HILL, M. J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. **Eur J Cancer Prev**, v. 6 Suppl 1, p. S43-5, Mar 1997. ISSN 0959-8278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167138> >.
- 66 MAGNÚSDÓTTIR, S. et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. **Front Genet**, v. 6, p. 148, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941533> >.
- 67 SCHROEDER, B. O.; BÄCKHED, F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. **Nat Med**, v. 22, n. 10, p. 1079-1089, Oct 2016. ISSN 1546-170X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27711063> >.
- 68 FESTI, D. et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 43, p. 16079-94, Nov 2014. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473159> >.
- 69 MAZMANIAN, S. K. et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. **Cell**, v. 122, n. 1, p. 107-18, Jul 2005. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009137> >.
- 70 NAGAO-KITAMOTO, H.; KAMADA, N. Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease. **Immune Netw**, v. 17, n. 1, p. 1-12, Feb 2017. ISSN 1598-2629. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28261015> >.
- 71 BUONOMO, E. L.; PETRI, W. A. The microbiota and immune response during Clostridium difficile infection. **Anaerobe**, v. 41, p. 79-84, Oct 2016. ISSN 1095-8274. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212111> >.
- 72 RINGEL, Y. The Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Bowel Disorders. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 46, n. 1, p. 91-101, Mar 2017. ISSN 1558-1942. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28164856> >.

- 73 SAYIN, S. I. et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. **Cell Metab**, v. 17, n. 2, p. 225-35, Feb 2013. ISSN 1932-7420. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395169> >.
- 74 MAYER, E. A.; PADUA, D.; TILLISCH, K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? **Bioessays**, v. 36, n. 10, p. 933-9, Oct 2014. ISSN 1521-1878. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145752> >.
- 75 HSIAO, E. Y. et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. **Cell**, v. 155, n. 7, p. 1451-63, Dec 2013. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315484> >.
- 76 RUSSELL, S. L. et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. **EMBO Rep**, v. 13, n. 5, p. 440-7, May 2012. ISSN 1469-3178. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422004> >.
- 77 HENAO-MEJIA, J. et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. **Nature**, v. 482, n. 7384, p. 179-85, Feb 2012. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297845> >.
- 78 ABRAHAMSSON, T. R. et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. **J Allergy Clin Immunol**, v. 129, n. 2, p. 434-40, Feb 2012. ISSN 1097-6825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153774> >.
- 79 JONSSON, A. L.; BÄCKHED, F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. **Nat Rev Cardiol**, v. 14, n. 2, p. 79-87, Feb 2017. ISSN 1759-5010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27905479> >.
- 80 HEVIA, A. et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. **MBio**, v. 5, n. 5, p. e01548-14, Sep 2014. ISSN 2150-7511. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271284> >.
- 81 LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1022-3, Dec 2006. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183309> >.
- 82 KALLUS, S. J.; BRANDT, L. J. The intestinal microbiota and obesity. **J Clin Gastroenterol**, v. 46, n. 1, p. 16-24, Jan 2012. ISSN 1539-2031. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064556> >.

- 83 KOLEVA, P. T.; BRIDGMAN, S. L.; KOZYRSKYJ, A. L. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 2237-60, Mar 2015. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835047> >.
- 84 DEL CHIERICO, F. et al. Early-life gut microbiota under physiological and pathological conditions: the central role of combined meta-omics-based approaches. **J Proteomics**, v. 75, n. 15, p. 4580-7, Aug 2012. ISSN 1876-7737. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387117> >.
- 85 MUELLER, N. T. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. **Int J Obes (Lond)**, v. 39, n. 4, p. 665-70, Apr 2015. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25298276> >.
- 86 KALLIOMÄKI, M. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 3, p. 534-8, Mar 2008. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326589> >.
- 87 LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 31, p. 11070-5, Aug 2005. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033867> >.
- 88 COMPARE, D. et al. The Gut Bacteria-Driven Obesity Development. **Dig Dis**, v. 34, n. 3, p. 221-9, 2016. ISSN 1421-9875. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028448> >.
- 89 DUNCAN, S. H. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 11, p. 1720-4, Nov 2008. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779823> >.
- 90 MILLION, M. et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. **Int J Obes (Lond)**, v. 36, n. 6, p. 817-25, Jun 2012. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829158> >.
- 91 BERVOETS, L. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. **Gut Pathog**, v. 5, n. 1, p. 10, Apr 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631345> >.
- 92 BÄCKHED, F. et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 3, p. 979-84, Jan 2007. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210919> >.



- 93 TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027-31, Dec 2006. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183312> >.
- 94 MILLION, M. et al. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. **Microb Pathog**, v. 53, n. 2, p. 100-8, Aug 2012. ISSN 1096-1208 (Electronic)0882-4010 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22634320> >.
- 95 ALANG, N.; KELLY, C. R. Weight gain after fecal microbiota transplantation. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. 1, p. ofv004, Jan 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26034755> >.
- 96 LIOU, A. P. et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. **Sci Transl Med**, v. 5, n. 178, p. 178ra41, Mar 2013. ISSN 1946-6242. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536013> >.
- 97 PARNELL, J. A.; REIMER, R. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. **Am J Clin Nutr**, v. 89, n. 6, p. 1751-9, Jun 2009. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386741> >.
- 98 CORFE, B. M. et al. The multifactorial interplay of diet, the microbiome and appetite control: current knowledge and future challenges. **Proc Nutr Soc**, v. 74, n. 3, p. 235-44, Aug 2015. ISSN 1475-2719 (Electronic)0029-6651 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612669> >.
- 99 BAUER, P. V.; HAMR, S. C.; DUCA, F. A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. **Cell Mol Life Sci**, v. 73, n. 4, p. 737-55, Feb 2016. ISSN 1420-9071 (Electronic)1420-682X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542800> >.
- 100 CANI, P. D. et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. **Gut Microbes**, v. 3, n. 4, p. 279-88, Jul-Aug 2012. ISSN 1949-0984 (Electronic)1949-0976 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572877> >.
- 101 VICE, E. et al. Ketone body metabolism in lean and obese women. **Metabolism**, v. 54, n. 11, p. 1542-5, Nov 2005. ISSN 0026-0495. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253646> >.
- 102 WILLEMSSEN, L. E. et al. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E(1) and E(2) production by intestinal myofibroblasts. **Gut**, v. 52, n. 10, p. 1442-7, Oct 2003. ISSN 0017-5749. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970137> >.

- 103 GAO, Z. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. **Diabetes**, v. 58, n. 7, p. 1509-17, Jul 2009. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366864> >.
- 104 KONDO, T. et al. Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation. **J Agric Food Chem**, v. 57, n. 13, p. 5982-6, Jul 2009. ISSN 1520-5118. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19469536> >.
- 105 WATANABE, M. et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. **J Clin Invest**, v. 113, n. 10, p. 1408-18, May 2004. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146238> >.
- 106 TOLHURST, G. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. **Diabetes**, v. 61, n. 2, p. 364-71, Feb 2012. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190648> >.
- 107 CANI, P. D. et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. **Diabetes**, v. 55, n. 5, p. 1484-90, May 2006. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644709> >.
- 108 DRUART, C. et al. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic and probiotic properties. **Adv Nutr**, v. 5, n. 5, p. 624S-633S, Sep 2014. ISSN 2156-5376. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225347> >.
- 109 LE CHATELIER, E. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. **Nature**, v. 500, n. 7464, p. 541-6, Aug 2013. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23985870> >.
- 110 CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 10, n. 6, p. 729-34, Nov 2007. ISSN 1363-1950. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089955> >.
- 111 SÄEMANN, M. D. et al. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. **FASEB J**, v. 14, n. 15, p. 2380-2, Dec 2000. ISSN 0892-6638. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11024006> >.
- 112 KIM, K. A. et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e47713, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091640> >.

- 113 VRIEZE, A. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. **Gastroenterology**, v. 143, n. 4, p. 913-6.e7, Oct 2012. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22728514> >.
- 114 HELLSTRÖM, P. M. Satiety signals and obesity. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 29, n. 2, p. 222-7, Mar 2013. ISSN 1531-7056. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314812> >.
- 115 KONTUREK, S. J. et al. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. **J Physiol Pharmacol**, v. 55, n. 1 Pt 2, p. 137-54, Mar 2004. ISSN 0867-5910. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082874> >.
- 116 CANI, P. D. et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. **Am J Clin Nutr**, v. 90, n. 5, p. 1236-43, Nov 2009. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776140> >.
- 117 FROST, G. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. **Nat Commun**, v. 5, p. 3611, Apr 2014. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24781306> >.
- 118 SCHÉLE, E. et al. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system. **Endocrinology**, v. 154, n. 10, p. 3643-51, Oct 2013. ISSN 1945-7170. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892476> >.
- 119 IOFFE, E. et al. Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 20, p. 11852-7, Sep 1998. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751754> >.
- 120 MECKLING, K. A.; SHERFEY, R. A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 32, n. 4, p. 743-52, Aug 2007. ISSN 1715-5312. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622289> >.
- 121 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE GUIDELINES, O. E. E. P., 2013. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. **Obesity (Silver Spring)**, v. 22 Suppl 2, p. S5-39, Jul 2014. ISSN 1930-739X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961825> >.

- 122 RAYNOR, H. A.; CHAMPAGNE, C. M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. **J Acad Nutr Diet**, v. 116, n. 1, p. 129-47, Jan 2016. ISSN 2212-2672. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718656> >.
- 123 JOHNS, D. J. et al. Diet or Exercise Interventions vs Combined Behavioral Weight Management Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparisons. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 10, p. 1557-1568, 06/25/accepted 2014. ISSN 2212-2672. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180002/> >.
- 124 ILLNER, K. et al. Metabolically active components of fat free mass and resting energy expenditure in nonobese adults. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 278, n. 2, p. E308-15, Feb 2000. ISSN 0193-1849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10662716> >.
- 125 WING, R. R.; HILL, J. O. Successful weight loss maintenance. **Annu Rev Nutr**, v. 21, p. 323-41, 2001. ISSN 0199-9885. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375440> >.
- 126 BUTRYN, M. L.; WEBB, V.; WADDEN, T. A. Behavioral Treatment of Obesity. **The Psychiatric clinics of North America**, v. 34, n. 4, p. 841-859, 2011. ISSN 0193-953X1558-3147. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233993/> >.
- 127 SAFER, D. J. Diet, behavior modification, and exercise: a review of obesity treatments from a long-term perspective. **South Med J**, v. 84, n. 12, p. 1470-4, Dec 1991. ISSN 0038-4348. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1749981> >.
- 128 PADWAL, R.; LI, S. K.; LAU, D. C. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27, n. 12, p. 1437-46, Dec 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975638> >.
- 129 YANOVSKI, S. Z.; YANOVSKI, J. A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. **JAMA**, v. 311, n. 1, p. 74-86, Jan 2014. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231879> >.
- 130 SJÖSTRÖM, L. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **N Engl J Med**, v. 351, n. 26, p. 2683-93, Dec 2004. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616203> >.
- 131 Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. **Lancet Oncol**, v. 10, n. 7, p. 653-62, Jul 2009. ISSN 1474-5488. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19556163> >.

- 132 ZEVE, J. **Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura**. NOVAIS, P., JÚNIOR, NO. Revista Ciência & Saúde. 5: 132-140 p. 2012.
- 133 MANTEROLA, C. et al. Surgery for morbid obesity: selection of operation based on evidence from literature review. **Obes Surg**, v. 15, n. 1, p. 106-13, Jan 2005. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15760508> >.
- 134 MAGRO, D. O. et al. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. **Obes Surg**, v. 18, n. 6, p. 648-51, Jun 2008. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392907> >.
- 135 THAISS, C. A. et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. **Nature**, Nov 2016. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27906159> >.
- 136 JUMPERTZ, R. et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. **Am J Clin Nutr**, v. 94, n. 1, p. 58-65, Jul 2011. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543530> >.
- 137 MONDA, V. et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2017, p. 3831972, 2017. ISSN 1942-0994. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28357027> >.
- 138 GRAESSLER, J. et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. **Pharmacogenomics J**, v. 13, n. 6, p. 514-22, Dec 2013. ISSN 1473-1150. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032991> >.
- 139 KONG, L. C. et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. **Am J Clin Nutr**, v. 98, n. 1, p. 16-24, Jul 2013. ISSN 1938-3207 (Electronic)0002-9165 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719559> >.
- 140 DAMMS-MACHADO, A. et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 806248, 2015. ISSN 2314-6141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710027> >.
- 141 ZHANG, H. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, n. 7, p. 2365-70, Feb 2009. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164560> >.

- 142 KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **Eur J Clin Nutr**, v. 64, n. 6, p. 636-43, Jun 2010. ISSN 1476-5640. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216555> >.
- 143 KARIMI, G. et al. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. **Food Nutr Res**, v. 59, p. 29273, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699936> >.
- 144 AHMADI, S. et al. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Hum Fertil (Camb)**, p. 1-8, Feb 2017. ISSN 1742-8149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28142296> >.
- 145 HIGGINS, J. P. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, p. d5928, 2011. ISSN 1756-1833 (Electronic)0959-535X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008217> >.
- 146 SEGANFREDO, F. B. **Association between gut microbiota and weight loss in overweight and obese patients: a systematic review**. PROSPERO2015:CRD42015030003. CARINA BLUME, M. M., DANIELA CASAGRANDE, JOSÉ VICENTE SPOLIDORO, BEATRIZ SCHAAN, CLÁUDIO MOTTIN. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. 2015.
- 147 CONSULTATION, W. E. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. **Lancet**, v. 363, n. 9403, p. 157-63, Jan 2004. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726171> >.
- 148 MCHUGH, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochem Med (Zagreb)**, v. 22, n. 3, p. 276-282, 2012.
- 149 KIM, S. Y. et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. **J Clin Epidemiol**, v. 66, n. 4, p. 408-14, Apr 2013. ISSN 1878-5921 (Electronic)0895-4356 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337781> >.
- 150 SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v. 349, p. g7647, Jan 2015. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555855> >.
- 151 HARO, C. et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 1, p. 233-42, Jan 2016. ISSN 1945-7197. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505825> >.

- 152 CANDELA, M. et al. Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. **Br J Nutr**, v. 116, n. 1, p. 80-93, Jul 2016. ISSN 1475-2662. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151248> >.
- 153 DUNCAN, S. H. et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. **Appl Environ Microbiol**, v. 73, n. 4, p. 1073-8, Feb 2007. ISSN 0099-2240 (Print)0099-2240 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189447> >.
- 154 WALKER, A. W. et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. **ISME J**, v. 5, n. 2, p. 220-30, Feb 2011. ISSN 1751-7370 (Electronic)1751-7362 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686513> >.
- 155 REMELY, M. et al. Gut microbiota of obese, type 2 diabetic individuals is enriched in *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Peptostreptococcus anaerobius* after weight loss. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, Aug 2016. ISSN 2212-3873. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577947> >.
- 156 PATAKY, Z. et al. Impact of Hypocaloric Hyperproteic Diet on Gut Microbiota in Overweight or Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. **Dig Dis Sci**, v. 61, n. 9, p. 2721-31, Sep 2016. ISSN 1573-2568. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142672> >.
- 157 LOUIS, S. et al. Characterization of the Gut Microbial Community of Obese Patients Following a Weight-Loss Intervention Using Whole Metagenome Shotgun Sequencing. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0149564, 2016. ISSN 1932-6203 (Electronic)1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919743> >.
- 158 REMELY, M. et al. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. **Benef Microbes**, v. 6, n. 4, p. 431-9, 2015. ISSN 1876-2891 (Electronic)1876-2883 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609655> >.
- 159 COTILLARD, A. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. **Nature**, v. 500, n. 7464, p. 585-8, Aug 29 2013. ISSN 1476-4687 (Electronic)0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23985875> >.
- 160 SIMOES, C. D. et al. Impact of a very low-energy diet on the fecal microbiota of obese individuals. **Eur J Nutr**, v. 53, n. 6, p. 1421-9, Sep 2014. ISSN 1436-6215 (Electronic)1436-6207 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378982> >.
- 161 SALONEN, A. et al. Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. **ISME J**, v. 8, n. 11, p. 2218-30, Nov

2014. ISSN 1751-7370 (Electronic)1751-7362 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763370> >.

- 162 DAO, M. C. et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. **Gut**, v. 65, n. 3, p. 426-36, Mar 2016. ISSN 1468-3288 (Electronic)0017-5749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100928> >.
- 163 SHOAIE, S. et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. **Cell Metab**, v. 22, n. 2, p. 320-31, Aug 4 2015. ISSN 1932-7420 (Electronic)1550-4131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244934> >.
- 164 FURET, J. P. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3049-57, Dec 2010. ISSN 1939-327X (Electronic)0012-1797 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876719> >.
- 165 PATRONE, V. et al. Postoperative Changes in Fecal Bacterial Communities and Fermentation Products in Obese Patients Undergoing Bilio-Intestinal Bypass. **Front Microbiol**, v. 7, p. 200, 2016. ISSN 1664-302X (Electronic)1664-302X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26941724> >.
- 166 PALLEJA, A. et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. **Genome Med**, v. 8, n. 1, p. 67, Jun 2016. ISSN 1756-994X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306058> >.
- 167 MURPHY, R. et al. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. **Obes Surg**, Oct 2016. ISSN 1708-0428. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738970> >.
- 168 FEDERICO, A. et al. Gastrointestinal Hormones, Intestinal Microbiota and Metabolic Homeostasis in Obese Patients: Effect of Bariatric Surgery. **In Vivo**, v. 30, n. 3, p. 321-30, 2016 May-Jun 2016. ISSN 1791-7549. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107092> >.
- 169 PATIL, D. P. et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. **J Biosci**, v. 37, n. 4, p. 647-57, Sep 2012. ISSN 0973-7138 (Electronic)0250-5991 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922190> >.
- 170 TREMAROLI, V. et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. **Cell Metab**, v. 22, n. 2, p. 228-38, Aug 2015. ISSN 1932-7420. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244932> >.



- 171 DE VRESE, M.; SCHREZENMEIR, J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. **Adv Biochem Eng Biotechnol**, v. 111, p. 1-66, 2008. ISSN 1616-8542. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461293> >.
- 172 CHRISTENSEN, E. G. et al. Bifidogenic effect of whole-grain wheat during a 12-week energy-restricted dietary intervention in postmenopausal women. **Eur J Clin Nutr**, v. 67, n. 12, p. 1316-21, Dec 2013. ISSN 1476-5640 (Electronic)0954-3007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24149441> >.
- 173 SONG, M. Y.; KIM, B. S.; KIM, H. Influence of Panax ginseng on obesity and gut microbiota in obese middle-aged Korean women. **J Ginseng Res**, v. 38, n. 2, p. 106-15, Apr 2014. ISSN 1226-8453 (Print)1226-8453 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748834> >.
- 174 KIM, B. S.; SONG, M. Y.; KIM, H. The anti-obesity effect of Ephedra sinica through modulation of gut microbiota in obese Korean women. **J Ethnopharmacol**, v. 152, n. 3, p. 532-9, Mar 28 2014. ISSN 1872-7573 (Electronic)0378-8741 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556223> >.
- 175 REMELY, M. et al. Increased gut microbiota diversity and abundance of Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia after fasting: a pilot study. **Wien Klin Wochenschr**, v. 127, n. 9-10, p. 394-8, May 2015. ISSN 1613-7671 (Electronic)0043-5325 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25763563> >.
- 176 HAN, K. et al. Rehmannia glutinosa reduced waist circumferences of Korean obese women possibly through modulation of gut microbiota. **Food Funct**, v. 6, n. 8, p. 2684-92, Aug 2015. ISSN 2042-650X (Electronic)2042-6496 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26139477> >.
- 177 KARL, J. P. et al. Fecal menaquinone profiles of overweight adults are associated with gut microbiota composition during a gut microbiota-targeted dietary intervention. **Am J Clin Nutr**, v. 102, n. 1, p. 84-93, Jul 2015. ISSN 1938-3207 (Electronic)0002-9165 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016865> >.
- 178 SANCHEZ, M. et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. **Br J Nutr**, v. 111, n. 8, p. 1507-19, Apr 28 2014. ISSN 1475-2662 (Electronic)0007-1145 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24299712> >.
- 179 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. **Gut**, v. 62, n. 8, p. 1112-21, Aug 2013. ISSN 1468-3288 (Electronic)0017-5749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135760> >.

- 180 SHARAFEDTINOV, K. K. 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. **Nutr J**, v. 12, p. 138, 2013. ISSN 1475-2891 (Electronic)1475-2891 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120179> >.
- 181 OMAR MO, C. Y., JONES ML, PRAKASH S, JONES PH. Lactobacillus fermentum and Lactobacillus amylovorus as probiotics alter body adiposity and gut microflora in healthy persons. **Journal of Functional Foods**, January, 2013 2013.
- 182 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. **Clin Nutr**, v. 33, n. 6, p. 973-81, Dec 2014. ISSN 1532-1983 (Electronic)0261-5614 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411490> >.
- 183 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. **Nutr Res**, v. 35, n. 8, p. 655-63, Aug 2015. ISSN 1879-0739 (Electronic)0271-5317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26048342> >.
- 184 HAN, K. et al. Contrasting effects of fresh and fermented kimchi consumption on gut microbiota composition and gene expression related to metabolic syndrome in obese Korean women. **Mol Nutr Food Res**, v. 59, n. 5, p. 1004-8, May 2015. ISSN 1613-4133 (Electronic)1613-4125 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688926> >.
- 185 UPHADYAYA, B. **Impact of dietary resistant starch type 4 on human gut microbiota and immunometabolic functions**. *Scientific Reports: Nature*. 6 2016.
- 186 TAKAHASHI, S. et al. Effect of Bifidobacterium animalis ssp. lactis GCL2505 on visceral fat accumulation in healthy Japanese adults: a randomized controlled trial. **Biosci Microbiota Food Health**, v. 35, n. 4, p. 163-171, 2016. ISSN 2186-6953. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27867803> >.
- 187 URSELL, L. K. et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. **J Allergy Clin Immunol**, v. 129, n. 5, p. 1204-8, May 2012. ISSN 1097-6825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541361> >.
- 188 KOREN, O. et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. **PLoS Comput Biol**, v. 9, n. 1, p. e1002863, 2013. ISSN 1553-7358. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326225> >.

- 189 MOREIRA, A. P. et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. **Br J Nutr**, v. 108, n. 5, p. 801-9, Sep 2012. ISSN 1475-2662. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717075> >.
- 190 KIM, E.; KIM, D. B.; PARK, J. Y. Changes of Mouse Gut Microbiota Diversity and Composition by Modulating Dietary Protein and Carbohydrate Contents: A Pilot Study. **Prev Nutr Food Sci**, v. 21, n. 1, p. 57-61, Mar 2016. ISSN 2287-1098. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069907> >.
- 191 CONLON, M. A.; BIRD, A. R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 17-44, Jan 2015. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545101> >.
- 192 MCINTOSH, F. M. et al. Phylogenetic distribution of genes encoding beta-glucuronidase activity in human colonic bacteria and the impact of diet on faecal glycosidase activities. **Environ Microbiol**, v. 14, n. 8, p. 1876-87, Aug 2012. ISSN 1462-2920 (Electronic)1462-2912 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364273> >.
- 193 KORPELA, K. et al. Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e90702, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603757> >.
- 194 DE PRETER, V. et al. Baseline microbiota activity and initial bifidobacteria counts influence responses to prebiotic dosing in healthy subjects. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 27, n. 6, p. 504-13, Mar 2008. ISSN 1365-2036. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081736> >.
- 195 VENKATARAMAN, A. et al. Variable responses of human microbiomes to dietary supplementation with resistant starch. **Microbiome**, v. 4, n. 1, p. 33, Jun 2016. ISSN 2049-2618. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27357127> >.
- 196 AFSHAR, S. et al. The effects of bariatric surgery on colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. **Obes Surg**, v. 24, n. 10, p. 1793-9, Oct 2014. ISSN 1708-0428. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015708> >.
- 197 LAHTINEN, S. J.; DAVIS, E.; OUWEHAND, A. C. Lactobacillus species causing obesity in humans: where is the evidence? **Benef Microbes**, v. 3, n. 3, p. 171-4, Sep 2012. ISSN 1876-2891 (Electronic)1876-2883 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968407> >.
- 198 PARK, S.; BAE, J. H. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Res**, v. 35, n. 7, p. 566-75, Jul 2015. ISSN 1879-0739 (Electronic)0271-5317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26032481> >.

- 199 ZHANG, Q.; WU, Y.; FEI, X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. **Int J Food Sci Nutr**, v. 67, n. 5, p. 571-80, Aug 2015. ISSN 1465-3478 (Electronic)0963-7486 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27149163> >.
- 200 RIVIERE, A. et al. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. **Front Microbiol**, v. 7, p. 979, 2016. ISSN 1664-302X (Electronic)1664-302X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27446020> >.
- 201 BESERRA, B. T. et al. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. **Clin Nutr**, v. 34, n. 5, p. 845-58, Oct 2015. ISSN 1532-1983 (Electronic)0261-5614 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456608> >.
- 202 WU, G. D. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**, v. 334, n. 6052, p. 105-8, Oct 2011. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885731> >.
- 203 RIDAURA, V. K. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. **Science**, v. 341, n. 6150, p. 1241214, Sep 2013. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009397> >.
- 204 LE ROY, T. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. **Gut**, v. 62, n. 12, p. 1787-94, Dec 2013. ISSN 1468-3288. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197411> >.
- 205 LOUIS, P.; HOLD, G. L.; FLINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nat Rev Microbiol**, v. 12, n. 10, p. 661-72, Oct 2014. ISSN 1740-1534. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198138> >.
- 206 GAGNIÈRE, J. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 2, p. 501-18, Jan 2016. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811603> >.
- 207 SCHWABE, R. F.; JOBIN, C. The microbiome and cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 13, n. 11, p. 800-12, Nov 2013. ISSN 1474-1768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132111> >.

## 11 ANEXOS

### 11.1 ANEXO A. ESTRATÉGIA DE BUSCA (REVISÃO SISTEMÁTICA)

BASE DE DADOS	TERMOS	FILTROS
Medline (via Pubmed)	<p><u>TERMOS AXIAIS</u> (<i>all fields- expanded by Mesh Translation Table</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abdominal obesity</li> <li>- human obesity</li> <li>- humans, morbid obesity</li> <li>- morbid obesity</li> <li>- obese</li> <li>- obesity</li> <li>- overweight</li> </ul> <p><u>TERMOS SECUNDÁRIOS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adiposity[Title/Abstract]</li> <li>- body composition[Title/Abstract]</li> <li>- body mass index[Title/Abstract]</li> <li>- body weight[Title/Abstract]</li> <li>- excess body weight[Title/Abstract]</li> <li>- energy intake[Title/Abstract]</li> <li>- energy metabolism[Title/Abstract]</li> <li>- fat tissue[Title/Abstract]</li> <li>- metabolic syndrome[Title/Abstract]</li> <li>- nutrition disorders[Title/Abstract]</li> <li>- nutritional status[Title/Abstract]</li> <li>- thinness[Title/Abstract]</li> <li>- total body fat[Title/Abstract]</li> <li>- weight gain[Title/Abstract]</li> <li>- weight loss[Title/Abstract]</li> <li>- weight modification[Title/Abstract]</li> </ul> <p><u>TERMOS AXIAIS</u> (<i>all fields- expanded by Mesh Translation Table</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- enteric microbial composition</li> <li>- gut microbiome</li> <li>- gut microbiota</li> <li>- gut microflora</li> <li>- intestinal microbiome</li> <li>- intestinal microbes</li> <li>- intestinal microbiota</li> <li>- intestinal microflora</li> <li>- microbiome</li> <li>- microbiota</li> </ul> <p><u>TERMOS SECUNDÁRIOS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bacterial overgrowth[Title/Abstract]</li> <li>- <i>Bacteroides</i>[Title/Abstract]</li> <li>- Bacteroidetes[Title/Abstract]</li> <li>- Bifidobacterium[Title/Abstract]</li> <li>- endocannabinoids[Title/Abstract]</li> <li>- feces[Title/Abstract]</li> <li>- Firmicutes[Title/Abstract]</li> </ul>	Sem filtros

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FMT[Title/Abstract]</li> <li>- gut microbial [Title/Abstract]</li> <li>- gut microbial ecology[Title/Abstract]</li> <li>- Lactobacillus[Title/Abstract]</li> <li>- Lactobacillus reuteri[Title/Abstract]</li> <li>- metagenomics[Title/Abstract]</li> <li>- microecology[Title/Abstract]</li> <li>- microflora[Title/Abstract]</li> <li>- Toll-Like Receptors[Title/Abstract]</li> </ul>	
Lilacs	<p>“obesity” OR “obese” OR “overweight”</p> <p>AND</p> <p>“intestinal microbiome” OR “intestinal microbiota” OR “intestinal microflora” OR “gut microbiome” OR “gut microbiota” OR “gut microflora” OR “microbiome” OR “microbiota” OR “enteric microbial composition”</p>	Sem filtros
Cochrane	<p>“Obesity” OR “overweight”</p> <p>AND</p> <p>“intestinal microbiome” OR “intestinal microbiota” OR “intestinal microflora” OR “gut microbiome” OR “gut microbiota” OR “gut microflora” OR “microbiome” OR “microbiota” OR “enteric microbial composition”</p>	
Science Direct	<p>“Obesity” OR “overweight”</p> <p>AND</p> <p>“intestinal microbiome” OR “intestinal microbiota” OR “intestinal microflora” OR “gut microbiome” OR “gut microbiota” OR “gut microflora” OR “microbiome” OR “microbiota” OR “enteric microbial composition”</p>	Resumo, Título, Palavras-chave
Embase	<p>“Obesity” or “overweight”</p> <p>AND</p> <p>“intestinal microbiome”:ab OR “intestinal microbiota” OR “intestinal microflora” OR “gut microbiome” OR “gut microbiota” OR “gut microflora” OR “microbiome” OR “microbiota” OR “enteric microbial composition”</p>	-Resumo, Título  - <i>Not Medline</i>

## 11.2 ANEXO B. TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

ID do estudo	Extração de DNA	Técnica de Biologia Molecular	Plataforma de Sequenciamento	Output (número de seqüências)	Bioinformática	Análise da Microbiota e Estatística
Ley et al., 2006	Fenol, clorofórmio, álcool	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Capilar	18348 seqüências de 16S; Não quiméricas >800bp (n=18, 348)	<i>Nast online alignment tool; Arb-generated neighbor-joining tree software</i>	Diversidade alfa ( <i>Shannon diversity index</i> ); Diversidade beta, Taxonomia microbiana (Abundância relativa); análise UniFrac.
Duncan et al., 2007		FISH + Análise da produção de AGCC (cromatografia capilar)	Capilar			Abundância e composição filogenética (expresso em bactérias/g de fezes e abundância relativa de subgrupos)
Duncan et al., 2008				Enumeração de bactérias; Estimação do número total de bactérias (Eub338 probe) e outros grupos bacterianos (9 probes). Resultados expressos em abundância relativa (%) e log (contagem de bactérias) por g de fezes		
				Concentração de AGCC (acetato, valerato, propionato e butirato).		
Russell et al., 2011				Contagem bacteriana e abundância relativa (%); Concentração de AGCC; Efeito da dieta no NO e amônia fecal.		
Walker et al., 2011	Fast DNA spin kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Capilar	5915 seqüências (média do comprimento de pares de bases= 678) (56 amostras) - 5915 seqüências não-quiméricas (em média 227 seqüências por amostra).	Alinhamento por <i>SILVA</i> usando <i>Mothur software, ARB package, SOTUR, 98% cutoff; RDP classifier, Megablast, NCBI database; DOTUR software</i>	Diversidade alfa ( <i>Shannon e Simpsons diversity index</i> ); diversidade beta (PCoA), Taxonomia microbiana (filotipos por indivíduo); análise UniFrac.
		PCR	Grupo-específico			Composição microbiana por PCR específico [Abundância relativa (%) de filós e outros níveis taxonômicos].
		DGGE				Perfil comunitário bacteriano.
Salonen et al., 2014		HITchip microarray e análise de AGCC (cromatografia capilar)				Medida de AGCC.
Cotillard et al., 2013		Metagenômica	SOLiD	Média de 379436 seqüências e 561499 genes	Alinhamento por <i>BLASTN</i> e taxonomia por <i>BLASTP alignments</i>	Diversidade alfa ( <i>Shannon diversity index</i> ); Diversidade beta ( <i>Clustering with Mann-Whitney test</i> ); Taxonomia microbiana (abundância relativa de subgrupos).
Shoaie et al., 2015		Ferramenta computacional			Casino Toolbox	Análise computacional de comunidades microbianas usando o programa CASINO Toolbox.
Dao et al., 2015	G'NOME Kit modified	Metagenômica e PCR	SOLiD	<i>A. muciniphila</i>	Plataforma <i>Meteor studio, Metagenomic Species Catalogue, MetaOMiner Pipeline</i>	A abundância de <i>A. muciniphila</i> foi categorizada a partir da abundância inicial e associada a maior ou menor riqueza microbiana.
Kong et al., 2013		PCR	Grupo-específico	<i>Clostridium leptum, Clostridium coccoides, Bacteroides/Prevotella, Bifidobacterium, Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus, Escherichia coli, Faecalibacterium prausnitzii</i>		Composição microbiana por PCR de grupos específicos. Resultados são expressos em média de log <sub>10</sub>
Simoes et al., 2014	Fast DNA spin kit	PCR	Grupo-específico	PCR (total de bactérias, <i>Bacteroides spp., E. rectale</i> group, <i>Clostridium leptum</i> group, <i>bifidobacteria, Atopobium</i> group, e		Composição microbiana por PCR de grupos específicos. Resultados são expressos em contagem absoluta de bactérias e abundância relativa de grupos específicos.

				<i>Lactobacillus</i> group)		
		FISH				Enumeração de bactérias fecais (contagem total e abundâncias relativas).
		DGGE				Perfil comunitário bacteriano e diversidade beta.
Remely et al., 2015	QIAamp DNA Stool mini kit	PCR (16S rRNA)	Grupo-específico			Composição e diversidade microbiana. Resultados são expressos em abundância total e abundância relativa de subgrupos (em cópias/ microlitro de fezes).
Remely et al., 2016	QIAamp DNA Stool mini kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Illumina MiSeq	100000 seqüências lidas; média de 700 bp.	Alinhamento por <i>BLAST</i> ; <i>pyropipeline</i> ; <i>RDP database</i>	Taxonomia microbiana (Bactérias totais; abundância relativa de subgrupos).
Louis et al., 2016	PSP-Spin-Stool-DNA-Plus Kit + lise mecânica	Metagenômica	Illumina HiSeq	Média= 2.1 GB/amostra; Entre todas as amostras, cerca de 55 filós, 1000 gêneros, 2000 espécies e 6000 KEGG.	<i>FastQC software</i> ; <i>Prinseq</i> ; <i>MALT tool</i> , <i>NCBI-NR database</i> ; <i>BLASTX</i> importada com <i>MEGAN5</i> ; <i>KEGG library</i> ; estatística usando <i>R program (MASS, vegan and labdsv)</i>	Diversidade alfa; Taxonomia microbiana (abundância relativa de subgrupos); Análise não-paramétrica, MANOVA, Análise funcional de KEGG.
Pataky et al., 2016	NucleoSpin Soil Kit	Metagenômica	Illumina MiSeq		<i>MiSeq Control Software</i> , <i>RTA and CASAVA</i> ; <i>Mothur</i> , <i>Reconseq</i> , <i>USEARCH (Greengenes database)</i> ; <i>MG-Rast</i> e <i>KEGG orthologues</i>	Diversidade alfa e beta; Taxonomia microbiana (abundância relativa de OTU); Análise multivariada Wilcoxon signed-rank test).
Candela M. et al., 2016	DNeasy Blood & Tissue Kit modified	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Illumina MiSeq	Total de 3198509 de seqüências obtidas com média de 30277 (dp 4850) seqüências por amostra, agrupadas em 30 874 OTU com 97 % identidade	<i>PANDASeq and QUIIME</i> ; <i>OTU</i> similaridade usando <i>UCLUST</i> ; taxonomia com <i>RDP (Greengenes)</i> ; <i>vegan package of R program</i> ; <i>KEGG orthologues</i>	Diversidade alfa ( <i>Chao 1</i> e <i>Shannon diversity index</i> ); Diversidade beta ( <i>UniFrac analysis</i> e <i>PCoA</i> ); Taxonomia Bacteriana (abundância relativa de OTU).
Haro C et al., 2016	QIAamp DNA Stool mini kit	Metagenômica	Roche 454 GS Junior system	(40 amostras) 162 871 seqüências (média de 40722745 por amostra); Total de 140 566 seqüências.	<i>QUIIME pipeline</i>	Diversidade alfa ( <i>Chao 1</i> ); Diversidade beta ( <i>UPGMA/ UniFrac distances</i> ), Taxonomia microbiana (abundância relativa de OTU).

ID do estudo	Extração de DNA	Técnica de Biologia Molecular	Plataforma de Sequenciamento	Output (número de seqüências)	Bioinformática	Análise da Microbiota e Estatística
Zhang et al., 2008	QIAamp DNA Stool mini kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Capilar (Sanger)	2817 seqüências com. 600pb		Diversidade alfa ( <i>ACE</i> e <i>Chao1</i> ); Taxonomia microbiana (abundância relativa de famílias).
			Pyrosequencing 454	184094 genes em 9 indivíduos; Média de 105 pb. Por indivíduo: média de 20455 seqüências.	<i>RDP database</i> ; riqueza estimada com <i>PartTree algoritm</i> ; <i>OUT clustering with DOTUR</i>	Diversidade alfa ( <i>ACE</i> e <i>Chao1</i> ); Taxonomia microbiana (abundância relativa de famílias).
		PCR	Grupo-específico	Archaea, bactérias totais, <i>Methanobrevibacter</i>		Composição microbiana por PCR de grupos específicos (abundância relativa de subgrupos); Resultados expressos em gene por grama de fezes.
Furet et al., 2010	G'NOME Kit modificado	PCR	Grupo-específico	Bactérias totais e subgrupos específicos	<i>Software 1.2.3</i>	Composição microbiana por PCR de grupos específico; Resultados expressos em log10/ número de bactérias por g de fezes. análise <i>PCA</i> e correlação <i>Spearman</i> usando <i>R software</i> .
Patil et al., 2012	QIAamp DNA Stool mini kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Capilar (BigDye Terminator Cycle Sequencing)	Cada amostra com 200-400 seqüências representativas; total de . Total de 3270: com 100-400 de boa qualidade por livraria.	<i>PHRED</i> ; alinhamento com <i>NASt aligner</i> ; <i>SEQMATCH Tool at RDP II Database</i> ; <i>NCBI Genbank</i>	Diversidade alfa ( <i>Chao1</i> , <i>ACE</i> , <i>Shannon</i> e <i>Simpsons diversity index</i> ); e beta (Análise <i>Unifrac</i> ); Taxonomia Microbiana (abundância relativa de OTUs).
Kong et al., 2013	G'NOME Kit modificado	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Roche 454 GS FLX Titanium		<i>Vegan package (R program)</i>	Diversidade alfa ( <i>Chao 1</i> e <i>ACE</i> ); e beta (análise <i>PCoA/ Monte Carlo</i> ); Taxonomia microbiana (abundância relativa de OTUs); Anotação usando KEGG ( <i>FunNet software</i> ); Correlação de <i>Spearman</i>



						utilizada para parâmetros clínicos.
Graessler et al., 2013	Guanidina e lise mecânica	Metagenômica	Illumina HiSeq	3.6Gb de sequências por amostra	<i>MetaHit project (SOAP2) (identity cutoff of 90%); KEGG</i>	Diversidade beta (análise PCoA); Taxonomia microbiana (abundância relativa de OTUs); Correlação de Spearman com parâmetros clínicos.
Machado et al., 2014	PSP Spin Stool DNA Plus Kit Modificado	Metagenômica	SOLiD		<i>NCBI-NR database (usando BLASTX); output files importado com MEGAN 4. Sequências lidas com SIMCA-P + 13 software</i>	Taxonomia microbiana (abundância relativa de subgrupos); Resultados apresentados em números absolutos e abundância relativa.
Tremaroli et al., 2015	Lise mecânica	Metagenômica	Illumina HiSeq	No total, foram obtidos 63 Gbp de sequências, com uma média de 3.0 ± 3.0 (SD) Gbp por amostra.	<i>Alinhado por NCBI e Human Microbiome Project (HMP) databases usando MEDUSA platform. Metabômica analisada através do catálogo de MetaHIT gene catalogue</i>	Taxonomia microbiana (abundância relativa de subgrupos); Análise funcional da microbiota analisado em abundância de KEGG.
Patrone et al., 2016	Lisozima, Maxwell kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Illumina Miseq	1,232,275 sequências de qualidade (por amostra: 56,013). Clustered com 97% cutoff). Total de OTUs= 1244	<i>OBITools; ecoPCR program; EcoTag program; GenBank; R based protocol (Vegan package). Bray-Curtis matrix; Clustering usando Spearman rank; PCA analysis (R program)</i>	Diversidade alfa (Shannon e Simpsons diversity index); Taxonomia microbiana (abundância relativa de subgrupos); Resultados em abundância relativa (%).
		PCR	Grupo-específico	Bactérias totais e subgrupos específicos.		Composição microbiana de subgrupos. Resultados apresentados em número de cópias por g de fezes.
Palleja et al., 2016	Protocolo da International Human Microbiome Standards (IHMS)	Metagenômica	Illumina HiSeq	Média de 76 mi sequências por amostra.	<i>MOCAT software, 97% cutoff, NCBI database, análise funcional com KEGG catalogue, Vegan package (R program)</i>	Diversidade alfa (Shannon diversity index); e beta; Taxonomia microbiana (abundância relativa de subgrupos)
Murphy et al., 2016	QIAamp DNA Stool mini kit	Metagenômica	Illumina HiSeq	Average 3.4Gb per sample.	<i>Cutadapt, MetaPhlan 2.0, perfil funcional usando USEARCH e HUMAN (KEGG database)</i>	Diversidade alfa; Taxonomia microbiana (abundância relativa de subgrupos).
Federico et al., 2016	MaxWell 16DNA Purification Kit	DGGE				Perfil comunitário bacteriano.
		PCR (bandas de DGGE)	Capilar		<i>BMR genomics; sequências comparadas ao RDP database</i>	PCR para identificação de bandas de DGGE.

ID do estudo	Extração de DNA	Técnica de Biologia Molecular	Plataforma de Sequenciamento	Output (número de sequências)	Bioinformática	Análise da Microbiota e Estatística
Christensen et al., 2013	Mobio PowerLys es Power soil	PCR	Grupo-específico	11 subgrupos bacterianos.		Composição microbiana (abundância relativa de subgrupos); Resultados apresentados em prevalência e <i>fold change</i> .
		Outro: permeabilidade intestinal				
Dewulf et al., 2013	QIAamp DNA Stool Mini Kit	PCR	Grupo-específico			Composição microbiana (abundância relativa de subgrupos); Resultados apresentados em UFC por g de fezes e contribuição relativa (%).
		Medida de LPS				
		HITChip	Microarray	1100 bactérias		Taxonomia microbiana (contribuição relativa de filos e gêneros).
Sharafdinov et al., 2013	QIAamp DNA Stool Mini Kit	PCR	Grupo-específico			Composição microbiana (abundância relativa de subgrupos); Resultados apresentados em cópia de gene bacteriano por g de fezes; Contagem total de <i>lactobacillus</i> .
Jaclyn et al., 2013	ZR Faecal DNA Kit	PCR	Grupo-específico			Composição bacteriana (apresentado em abundância relativa ao controle).
		PCR	Capilar			Identificação dos produtos de PCR.
Sanchez	QIAamp	Metabarcoding	Roche 454	925 e 823 sequências	<i>QIIME software</i> ; alinhado	Diversidade alfa; Taxonomia microbiana

et al., 2014	DNA Stool Mini Kit + lise mecânica	(sequenciamento do gene 16S rRNA)	FLX Titanium	de qualidade por amostra, com 40-50 analisadas por grupo.	com <i>Greengenes</i> ; método <i>UCLUST</i> (97% cutoff); classificado pelo RDP	(abundância relativa de subgrupos); Resultados apresentados em cópias por g de fezes e média; Análise UniFrac.
Song et al., 2014	Fast DNA Spin extraction kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Roche 454 GS Junior system	Total de 63611 seqüências (10 pacientes)	Alinhamento por <i>HMMER</i> ; <i>EzTaxon-e database</i>	Diversidade alfa ( <i>Shannon index</i> ); e beta ( <i>PCoA analysis</i> ); Taxonomia microbiana (abundância relativa de filos e gêneros).
Kim et al., 2014	Fast DNA Spin extraction kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Roche 454 GS Junior system	Total de 70848 seqüências (7 pacientes); OTU por amostra.	Alinhamento por <i>HMMER</i> ; <i>EzTaxon-e database</i> ; diversidade com <i>Mothur program</i>	Diversidade alfa ( <i>Shannon index</i> ); e beta ( <i>PCoA e UniFrac analysis</i> ); Taxonomia microbiana (abundância relativa de filos e gêneros).
Lee et al., 2014	AccuPrep Genomic DNA extraction kit	PCR	Grupo-específico			Composição microbiana (diversas cepas bacterianas); Resultados apresentados em contagem absoluta e relativa.
		Outro: medida de endotoxinas				
		Outro: permeabilidade intestinal				
Remely et al., 2015	QIAamp DNA Stool Mini Kit	DGGE				Perfil comunitário bacteriano e diversidade beta.
		PCR	Grupo-específico			Composição microbiana (abundância relativa de subgrupos).
Han et al., 2015a	Fast DNA Spin extraction kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Roche 454 GS Junior system	Total de 100625 seqüências e 10914 OTUs (24 amostras de 12 pacientes)	Alinhamento por <i>HMMER</i> ; <i>EzTaxon-e database</i> ; diversidade com <i>Mothur program</i>	Composição microbiana (abundância relativa de filos e gêneros).
Song et al., 2015	AccuPrep Genomic DNA extraction kit	DGGE			<i>Light cyclers software</i>	Perfil comunitário bacteriano e diversidade beta ( <i>PCoA e UniFrac analysis</i> )
		PCR	Grupo-específico			Composição microbiana (abundância relativa de filos e gêneros).
Han et al., 2015b	QIAamp DNA Stool Mini Kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Roche 454 GS Junior system		Alinhamento por <i>HMMER</i> ; <i>EzTaxon-e database</i>	Composição microbiana (abundância relativa de filos e gêneros).
Karl et al., 2015	InviMag Stool DNA kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA))	Roche 454 FLX Titanium	Média de 3150 ± 937 seqüências por amostra; Total de 3664 OTUs com 96% cutoff.	<i>OTU clustering, Greengenes database, the Arbor Project Program Package, Distance-Based OTU and Richness program; RDP database</i>	Diversidade alfa ( <i>Shannon diversity index and Chao 1</i> ); e beta ( <i>UniFrac analysis</i> ); Composição microbiana (abundância relativa de subgrupos).
		Outro: permeabilidade intestinal				
Uphady aya et al., 2016	QIAamp DNA Stool Mini Kit	Metabarcoding (sequenciamento do gene 16S rRNA)	Illumina MiSeq	Total de 55,079 seqüências; 5,949 OTUs. (20 pacientes)	<i>OTU clustering usando Greengenes; NCBI database</i>	Diversidade alfa ( <i>Shannon diversity index and Chao 1</i> ); e beta ( <i>PCoA analysis</i> ); Composição microbiana (abundância relativa de subgrupos).
		Outro: medida de SCFA				
		Metabolômica				
Takahashi et al., 2016	Procedure (Matsuki, 2010 - in japanese)	PCR	Grupo-específico			Composição microbiana (contagem de <i>bifidobacterium</i> e sub-espécies); Abundância relativa de subgrupos; Resultados apresentados em g de fezes.

*BLAST* (Basic Local Alignment Search Tool); *CFU* (Colony-Forming Unit) *HMMER* (Hidden Markov Models); *KEGG* (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes); *NCBI* (National Center for Biotechnology Information); *OTU* (Operational Taxonomic Unit); *PCoA* (Principal Coordinate Analysis); *QIIME* (Quantitative Insights Into Microbial Ecology); *PCR* (Polymerase Chain Reaction); *RDP* (Ribosomal Database Project).

## 11.3 ANEXO C. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

**INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS:**

-Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados usando “Risk of viés assessment for randomizado controlled trials based on the Cochrane Collaboration’s risk of viés criteria”

ID do estudo	Ley R et al, 2006	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Randomizado
Ocultação da alocação	Incerto	Não descrito
Cegamento	Incerto	Não descrito
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Incerto
Ocultação	Baixo	O desfecho especificado foi descrito
Outros viés	Incerto	Informação insuficiente para acessar outras fontes de viés
ID do estudo	Duncan S et al., 2007	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (crossover)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Randomizado crossover
Ocultação da alocação	Incerto	Não descrito
Cegamento	Alto	Não cegado
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de follow-up
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
Outros viés	Incerto	Informação insuficiente para acessar outras fontes de viés
ID do estudo	Duncan S et al., 2008	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (crossover)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Não descrito
Ocultação da alocação	Incerto	Não descrito
Cegamento	Alto	Não cegado
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Todos os pacientes completaram o estudo
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
Outros viés	Incerto	Informação insuficiente para acessar outras fontes de viés
ID do estudo	Russel W et al., 2011	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (crossover)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Randomizado crossover
Ocultação da alocação	Incerto	Não descrito
Cegamento	Alto	Não cegado
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Todos os pacientes completaram o estudo
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos

		na metodologia foram apresentados
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés
ID do estudo	Walker A et al., 2011	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (crossover)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Recrutamento por anúncio em jornal, randomizado crossover
Ocultação da alocação	Incerto	Não descrito
Cegamento	Alto	Não cegado
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés
ID do estudo	Salonen A et al., 2014	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (crossover)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Recrutamento por anúncio em jornal, randomizado crossover
Ocultação da alocação	Incerto	Não descrito
Cegamento	Alto	Não cegado
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés
ID do estudo	Candela et al., 2016	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Randomizado
Ocultação da alocação	Baixo	Described
Cegamento	Incerto	Open label
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Indisponível
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados, Explica perda de seguimento
Outros viés	Baixo	Dieta foi fornecida, pacientes em hotel
ID do estudo	Haro C et al., 2016	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Randomizado
Ocultação da alocação	Baixo	Alocados de grande coorte
Cegamento	Incerto	
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram

		apresentados, Explica perdas de seguimento
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés

- Risco de viés dos Ensaio Clínicos não-randomizados usando "Risk of Viés Assessment tool for Non-randomizado Studies'criteria (RoBANS)"

ID do estudo	Cotillard A et al., 2013	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Origem da população Não descrito
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado
Exposição	Baixo	Boa adesão
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
Ocultação	Baixo	Parece livre de viés
ID do estudo	Kong L et al., 2013	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Origem da população Não descrito
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado para ingestão alimentar (Kruskal test)
Exposição	Baixo	Questionário alimentar e acompanhamento profissional
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica razões de perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Simoes C et al., 2014	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Origem da população Não descrito
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado para múltiplas variáveis
Exposição	Baixo	Diário nutricional e acompanhamento clínico
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Remely M et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Origem da população Não descrito
Viés de Confusão	Alto	Não ajustado
Exposição	Baixo	Supervisão médica e nutricionista
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de

		seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Shoaie S et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Origem da população Não descrito
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado
Exposição	Baixo	Boa adesão
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
Ocultação	Baixo	Parece livre de viés
ID do estudo	Dao M et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	População oriunda de outros trials
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado para ingestão alimentar (Kruskal test)
Exposição	Baixo	Questionário alimentar e acompanhamento profissional
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Faltam dados de algumas análises
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Louis S et al., 2016	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Pacientes oriundos de outra coorte
Viés de Confusão	Alto	Não ajustado para alimentação
Exposição	Baixo	Análise semanal de adesão
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Pataky Z et al., 2016	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Indisponível
Viés de Confusão	Incerto	Intervalo etário amplo, Não ajustado para outros parâmetros
Exposição	Baixo	Dieta ofertada; adesão avaliada semanalmente
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos

		descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Remely et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Indisponível
Viés de Confusão	Incerto	Correção para alguns parâmetros
Exposição	Alto	Não descreve avaliação de adesão
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Alto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Incerto	Não menciona desfechos antropométricos

#### INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS:

-Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados usando "Risk of viés assessment for randomized controlled trials based on the Cochrane Collaboration's risk of viés criteria"

ID do estudo	Tremaroli V et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Randomizado
Ocultação da alocação	Baixo	Ensaio clínico anterior
Cegamento	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Sem perdas de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
Outros viés	Baixo	Sem outras fontes de viés aparentes

- Risco de viés dos Ensaios Clínicos não-randomizados usando "Risk of Viés Assessment tool for Non-randomized Studies'criteria (RoBANS)"

ID do estudo	Zhang H et al, 2008	
Delineamento	Observational Study (Cross-sectional Study)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Indivíduos não-relacionados selecionados por IMC/ pós-bariátrica
Viés de Confusão	Alto	Não menciona claramente
Exposição	Alto	Intervalo entre cirurgia e análise da microbiota indeterminado; técnicas operatórias diferentes
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Não menciona claramente
Ocultação	Alto	Amostra pequena (3 por grupo)
ID do estudo	Patil DP et al., 2012	
Delineamento	Observational Study (Cross-sectional Study)	

Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Indivíduos não-relacionados selecionados por IMC
Viés de Confusão	Alto	Intervalo etário amplo, não corrige por ingestão alimentar
Exposição	Alto	Intervalo entre cirurgia e análise da microbiota indeterminado; técnicas operatórias diferentes
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Não menciona claramente
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Furet JP et al., 2010	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Pacientes candidatos a cirurgia bariátrica
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado para ingestão calórica, não menciona outros ajustes
Exposição	Baixo	Intervalo definido entre cirurgia e análise da microbiota
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Kong LC et al., 2013	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Pacientes candidatos a cirurgia bariátrica
Viés de Confusão	Incerto	Ajustado para ingestão calórica, não menciona outros ajustes
Exposição	Baixo	Intervalo definido entre cirurgia e análise da microbiota
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Graessler J et al., 2013	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Pacientes candidatos a cirurgia bariátrica
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado por análise multivariada
Exposição	Baixo	Análise 3 meses após RYGB
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona claramente
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos

		na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Machado D et al., 2014	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Pacientes selecionados de outro estudo
Viés de Confusão	Baixo	Ajustado por idade, gênero, enterotipo e perda ponderal
Exposição	Baixo	Intervalo definido entre cirurgia e análise da microbiota
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Alto	Não explica perda de seguimento
Ocultação	Alto	Amostra pequena (3 por grupo)
ID do estudo	Patrone V et al., 2016	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Pacientes candidatos a cirurgia bariátrica
Viés de Confusão	Alto	Não ajustado para ingestão alimentar e outros parâmetros
Exposição	Baixo	Intervalo definido entre cirurgia e análise da microbiota
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Sem perdas de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Palleja A et al., 2016	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Alocados de grande coorte
Viés de Confusão	Baixo	T2DM vs. nonT2DM obese
Exposição	Baixo	Intervalo definido entre cirurgia e análise da microbiota (3 e 12 meses)
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não explica perda de seguimento de 5 pacientes (>20%)
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Murphy R et al., 2016	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Alocados de grande coorte
Viés de Confusão	Baixo	RYGB vs. LSG/ população semelhante na alocação
Exposição	Baixo	Intervalo definido entre cirurgia e análise da microbiota (12 meses)
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Sem perdas de seguimento

Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Federico et al., 2016	
Delineamento	Intervenção Intragrupo	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Pacientes candidatos a cirurgia bariátrica
Viés de Confusão	Baixo	Descreve comorbidades/ ajustado para dieta
Exposição	Baixo	Intervalo definido entre cirurgia e análise da microbiota (6 meses)
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados

#### INTERVENÇÕES NA MICROBIOTA:

-Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados usando “*Risk of viés assessment for randomized controlled trials based on the Cochrane Collaboration’s risk of viés criteria*”

ID do estudo	Dewulf EM et al., 2013	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Voluntários
Ocultação da alocação	Baixo	Randomizado / Embalagens idênticas
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os objetivos foram descritos
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés; adesão acessada por telefone
ID do estudo	Sharafedinov KK et al., 2013	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Amostra consecutiva
Ocultação da alocação	Baixo	Randomizado
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Todos os pacientes completaram o estudo
Ocultação	Baixo	Todos os objetivos foram descritos
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés
ID do estudo	Jaclyn MO et al., 2013	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (crossover)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Não menciona claramente
Ocultação da alocação	Baixo	Randomizado
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento

Ocultação	Baixo	Todos os objetivos foram descritos
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés; refeições fornecidas
ID do estudo	Sanchez M et al., 2014	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Através de anúncios na mídia
Ocultação da alocação	Baixo	Randomizado
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os objetivos foram descritos
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés
ID do estudo	Lee SJ et al., 2014	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Jornal local
Ocultação da alocação	Baixo	Randomizado
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os objetivos foram descritos
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés; ajustado para dieta e exercícios
ID do estudo	Song MY et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Jornal local e cartazes no hospital
Ocultação da alocação	Baixo	Randomizado
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Explica perda de seguimento (30%)
Ocultação	Baixo	Todos os objetivos foram descritos
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés; ajustado para dieta
ID do estudo	Han K et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Não mostra
Ocultação da alocação	Baixo	Randomizado
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Incerto	Amostra pequena, possivelmente com Ocultação
Outros viés	Incerto	Sem informação suficiente

		para avaliar outras fontes de viés
ID do estudo	Uphadyaya et al., 2016	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (crossover)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Não mostra
Ocultação da alocação	Baixo	Pacientes oriundos de outra coorte (MetS criteria)
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Incerto	Amostra pequena, possivelmente com Ocultação (apenas 20 pacientes com Mets de 127?)
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés.
ID do estudo	Takahashi et al., 2016	
Delineamento	Ensaio Clínico Randomizado (paralelo)	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Não descrito
Ocultação da alocação	Incerto	Não menciona
Cegamento	Baixo	Duplo-cego
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Descreve causas de perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos são descritos
Outros viés	Baixo	Parece livre de viés.

- Risco de viés dos Ensaios Clínicos não-randomizados usando "Risk of Viés Assessment tool for Non-randomized Studies' criteria (RoBANS)"

ID do estudo	Song MY et al., 2014	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Jornal local ou cartazes no hospital
Viés de Confusão	Incerto	Não menciona
Exposição	Baixo	Avaliação clínica quinzenal
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Alto	>40% de perda de seguimento
Ocultação	Incerto	Alta perda de seguimento e resultado heterogêneo
ID do estudo	Kim BS et al., 2014	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Jornal local ou cartazes no hospital
Viés de Confusão	Incerto	Não menciona
Exposição	Baixo	Adesão >80%
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Todos os pacientes completaram o estudo

Ocultação	Incerto	Amostra pequena, possivelmente com Ocultação
ID do estudo	Remely M et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Alto	Critérios incertos
Viés de Confusão	Alto	Não menciona características dos pacientes
Exposição	Baixo	Intervenção controlada
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Incerto	Não menciona perdas de seguimento
Ocultação	Incerto	Estudo piloto (amostra pequena)
ID do estudo	Han K et al., 2015	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Baixo	Jornal local ou cartazes no hospital
Viés de Confusão	Baixo	Critério estrito
Exposição	Incerto	Não avalia adesão
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Todos os pacientes completaram o estudo
Ocultação	Incerto	Estudo piloto (amostra pequena)
ID do estudo	Karl J et al., 2015	

Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Não menciona
Viés de Confusão	Alto	Não menciona características dos pacientes
Exposição	Baixo	Não menciona avaliação de adesão
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados
ID do estudo	Christensen EG et al., 2013	
Delineamento	Ensaio Clínico não-controlado	
Viés	Julgamento	Justificativa
Alocação	Incerto	Voluntários; controlados pelo próprio indivíduo
Viés de Confusão	Alto	Não ajusta para idade, gênero ou alimentação
Exposição	Baixo	Intervenção ofertada; avaliação semanal
Cegamento dos desfechos	Baixo	Não cegado, mas desfechos provavelmente não influenciados
Dados parciais	Baixo	Explica perda de seguimento
Ocultação	Baixo	Todos os desfechos descritos na metodologia foram apresentados



## 11.4 ANEXO D. ARTIGO PUBLICADO

**Título do Artigo:** “*Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review.*”

**Revista:** *Obesity Reviews*

- Fator de Impacto: 7,88
- Classificação CAPES: A1

Obes Rev. 2017 May 19. doi: 10.1111/obr.12541. [Epub ahead of print]

**Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review.**

Seganfredo FB<sup>1</sup>, Blume CA<sup>2</sup>, Moehlecke M<sup>2</sup>, Giongo A<sup>3</sup>, Casagrande DS<sup>4</sup>, Spolidoro JVN<sup>5</sup>, Padoin AV<sup>1,4,5</sup>, Schaan BD<sup>6</sup>, Mottin CC<sup>1,4,5</sup>.

⊕ **Author information**

**Abstract**

Imbalances in the gut microbiota, the bacteria that inhabit the intestines, are central to the pathogenesis of obesity. This systematic review assesses the association between the gut microbiota and weight loss in overweight/obese adults and its potential manipulation as a target for treating obesity. This review identified 43 studies using the keywords 'overweight' or 'obesity' and 'microbiota' and related terms; among these studies, 17 used dietary interventions, 11 used bariatric surgery and 15 used microbiota manipulation. The studies differed in their methodologies as well as their intervention lengths. Restrictive diets decreased the microbiota abundance, correlated with nutrient deficiency rather than weight loss and generally reduced the butyrate producers Firmicutes, *Lactobacillus* sp. and *Bifidobacterium* sp. The impact of surgical intervention depended on the given technique and showed a similar effect on butyrate producers, in addition to increasing the presence of the Proteobacteria phylum, which is related to changes in the intestinal absorptive surface, pH and digestion time. Probiotics differed in strain and duration with diverse effects on the microbiota, and they tended to reduce body fat. Prebiotics had a bifidogenic effect and increased butyrate producers, likely due to cross-feeding interactions, contributing to the gut barrier and improving metabolic outcomes. All of the interventions under consideration had impacts on the gut microbiota, although they did not always correlate with weight loss. These results show that restrictive diets and bariatric surgery reduce microbial abundance and promote changes in microbial composition that could have long-term detrimental effects on the colon. In contrast, prebiotics might restore a healthy microbiome and reduce body fat.

© 2017 World Obesity Federation.

**KEYWORDS:** Bariatric surgery; microbiota; obesity; weight loss