

**Artigo de Revisão****Influência da microbiota intestinal na gênese da obesidade: revisão integrativa da literatura**

Influence of the intestinal microbiota in the genesis of obesity: an integrative literature review

<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v10i1.7955>

Amna Muhamad Abder Rauf Muhd Ibrahim Hamid<sup>1</sup> ORCID: 0000-0002-6386-0169, Patrícia Molz<sup>2</sup> ORCID: 0000-0001-8940-7023, Silvia Isabel Rech Franke<sup>1\*</sup> ORCID: 0000-0002-1935-3231

**RESUMO**

**Introdução:** A microbiota intestinal desempenha papel fundamental na resposta imunológica dos seres humanos e as mudanças nas proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e padrões alimentares (dietas) podem estar associados à obesidade. **Objetivo:** Descrever a relação dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* com a obesidade. **Materiais e Métodos:** Levantamento de artigos com estudos experimentais pré-clínicos e clínicos, entre 2005 a 2020, nas bases de dados: Pubmed e Google acadêmico, utilizando os seguintes termos de pesquisa: Obesidade, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e Microbioma intestinal, explorando a relação entre obesidade e microrganismos, avaliando as seguintes questões: “*Firmicutes* e *Bacteroidetes* são indicadores/fatores de risco para obesidade?”; “A dieta influencia na diversidade da microbiota intestinal e peso corporal?”. **Resultados:** Analisou-se dez artigos (5 estudos experimentais pré-clínicos e 5 clínicos), que evidenciaram correlação entre a microbiota intestinal e a obesidade. **Discussão:** Estudos experimentais pré-clínicos demonstram proporções aumentadas de *Firmicutes* comparada à de *Bacteroidetes* na microbiota intestinal de camundongos obesos (alguns casos com genética selecionada). Contudo, em estudos experimentais clínicos, estas evidências são desconstruídas por outros autores, que ainda não estabelecem de forma clara, quais as proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* estão associadas à obesidade. **Conclusão:** Apenas em modelos pré-clínicos as proporções de Firmicutes/Bacteroidetes estão associadas à obesidade.

**Palavras-chaves:** Obesidade; *Firmicutes*; *Bacteroidetes*; Microbioma Gastrointestinal.

1 Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

2 Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

\***Autor correspondente:** Universidade de Santa Cruz do Sul, Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Av. Independência, n. 2293, Bairro Universitário, bloco 42, sala 4206. Santa Cruz do Sul-RS, Brasil. CEP: 96815-900.

**E-mail:** [silviafr@unisc.br](mailto:silviafr@unisc.br)

**Submetido em:** 10.12.2020

**Aceito em:** 21.04.2021

## ABSTRACT

**Introduction:** The intestinal microbiota plays a fundamental role in the human immune response and changes in the proportions of the Firmicutes and Bacteroidetes phyla and dietary patterns (diets) may be associated with obesity. **Objective:** To describe the relationship of the Firmicutes and Bacteroidetes phyla with obesity. **Materials and Methods:** Survey of pre-clinical and clinical experimental studies, from 2005 to 2020, in the databases: Pubmed and Google academic, using the following search terms: Obesity, Firmicutes, Bacteroidetes and intestinal microbiome, exploring the relationship between obesity and microorganisms, evaluating the following questions: “Are Firmicutes and Bacteroidetes indicators/risk factors for obesity?”; “Does the diet influence the diversity of the intestinal microbiota and body weight?”. **Results:** Ten articles were analyzed (5 pre-clinical and 5 clinical experimental studies), which showed a correlation between the intestinal microbiota and obesity. **Discussion:** Pre-clinical experimental studies demonstrate increased proportions of Firmicutes compared to Bacteroidetes in the intestinal microbiota of obese mice (some cases with selected genetics). However, in experimental clinical studies, this evidence is deconstructed by other authors, who still do not clearly establish, which proportions of the Firmicutes and Bacteroidetes phyla are associated with obesity. **Conclusion:** Only in preclinical models the proportions of Firmicutes/Bacteroidetes are associated with obesity.

**Keywords:** Obesity; *Firmicutes*; *Bacteroidetes*; Gastrointestinal Microbiome.

## INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal se caracteriza por um complexo de espécies de microrganismos que habitam o trato digestório (aproximadamente 100 trilhões de bactérias de diferentes espécies), cujas funções desempenham papel chave no processo saúde e doença<sup>1</sup>. Diversos fatores influenciam sua colonização, dentre eles estão: o tipo de parto, tipo de aleitamento (materno ou fórmula), introdução alimentar, padrão alimentar, estilo de vida, condições higiênicas e ambientais, vacinação e o uso de antibióticos. A composição e o padrão da microbiota intestinal são individuais, não sendo estática ao longo da vida<sup>2</sup>.

Dentre os microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal dos indivíduos, segundo seu segmento, destacam-se as bactérias, sendo a maioria (mais de 90%) pertencentes aos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*<sup>3</sup>. A microbiota intestinal exerce funções vitais, como: equilíbrio energético, imunidade e proteção contra microrganismos nocivos ao organismo<sup>4</sup>.

Evidências prospectivas vêm sugerindo o potencial efeito da microbiota intestinal no surgimento de diversas patologias, dentre elas a obesidade. Fatores relacionados às proporções bacterianas intestinais (*Firmicutes/Bacteroidetes*), desequilíbrio na homeostase energética e efeitos de padrões alimentares sobre o intestino estão envolvidos entre as alterações metabólicas complexas que ocorrem no hospedeiro<sup>5</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde<sup>6</sup> a obesidade é uma doença crônica que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que, a médio e longo prazo, ocasionam implicações importantes à saúde, tais como: distúrbios do metabolismo glicídico, lipídico e hipertensão arterial. Considerada um importante problema de saúde pública, dados da Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) mostram que no Brasil a prevalência de obesidade é de 20,3%<sup>7</sup>. A obesidade possui causa multifatorial e entre os fatores que podem influenciar no seu desencadeamento estão, principalmente, os ambientais e os genéticos, que podem gerar como consequência um balanço energético positivo. Além disso, a microbiota intestinal está diretamente relacionada à extração de calorias que, para alguns autores, influenciaria no desenvolvimento da obesidade<sup>8</sup>.

A obesidade também tem sido associada a mudanças nas proporções de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*<sup>9</sup>. Estudos têm mostrado que indivíduos obesos apresentam elevadas taxas de *Firmicutes* e maior relação entre *Firmicutes* e *Bacteroidetes* em comparação com indivíduos magros<sup>10,11</sup>. Tem sido relatado que os *Firmicutes* apresentam efeito sobre a liberação do inibidor da lipoproteína

lipase, aumentando a atividade enzimática e consequentemente aumentando o acúmulo de energia excedente na forma de gordura. A obesidade também pode resultar de uma regulação anormal da ingestão, gasto e conservação de energia<sup>12</sup>.

Considerando que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na resposta imunológica das pessoas, mudanças nos padrões alimentares (dietas), bem como as proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* têm sido associados à obesidade. Descrever a importância desses filos na condição de obesidade é de extrema importância para profissionais da área da saúde, uma vez que a microbiota intestinal está emergindo como um alvo promissor para o manejo ou prevenção de doenças inflamatórias e metabólicas. Portanto, esta revisão teve como objetivo descrever a relação dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* com a obesidade.

## MATERIAIS E MÉTODOS

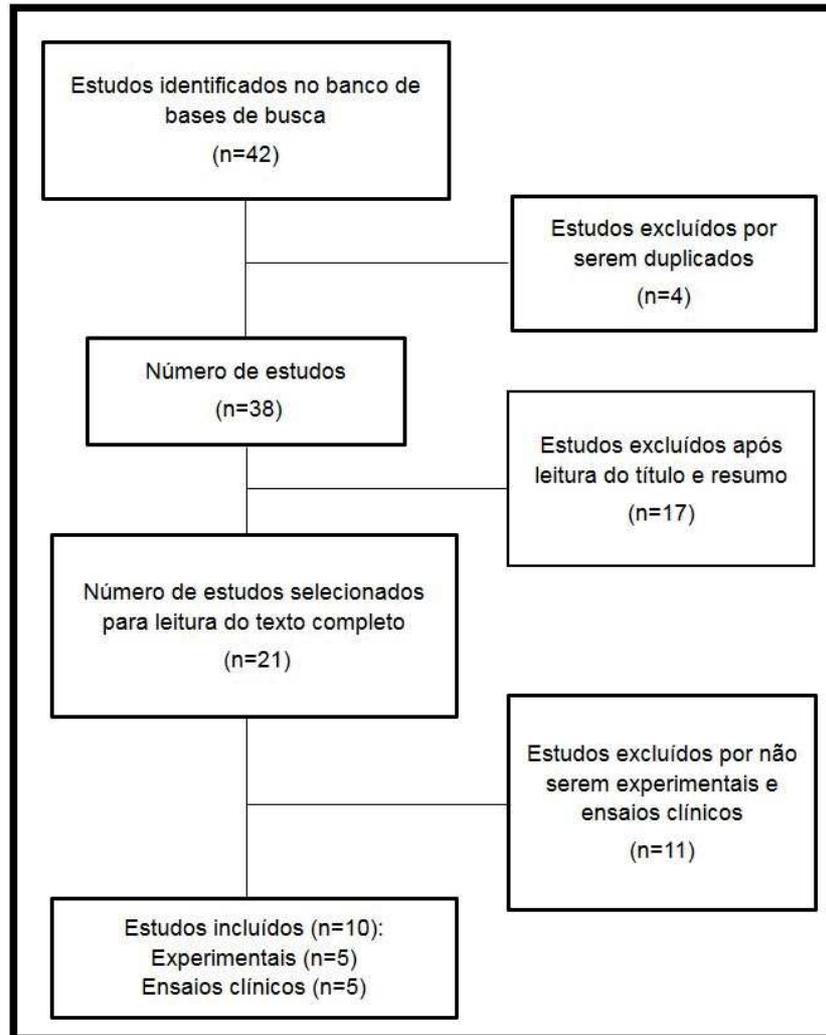
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo realizado por meio de artigos científicos, que buscou responder as seguintes questões: “*Firmicutes* e *Bacteroidetes* são indicador/fator de risco para a obesidade?”; “A dieta influencia na diversidade da microbiota intestinal e peso corporal?”. A revisão ocorreu em maio de 2020, avaliando as pesquisas publicados nos últimos 15 anos, nas bases de dados científicas: “*Pubmed*” e “*Google acadêmico*”, utilizando os seguintes termos de pesquisas: “Obesidade”, “*Firmicutes*”, “*Bacteroidetes*” e “*Microbioma intestinal*”, bem como seus termos correspondentes em inglês. A definição para as estratégias de busca, bem como para as fontes de informação e seleção dos trabalhos foi feita por pares (por dois pesquisadores distintos), para se garantir a qualidade metodológica dos resultados apresentados. No caso de discordância entre os pares quanto a elegibilidade de um trabalho, um juiz (terceiro pesquisador) validou o trabalho.

### Critérios de inclusão e exclusão

Para esta revisão, considerou-se os seguintes critérios de inclusão: i) artigos originais com estudos experimentais pré-clínicos e clínicos; ii) leitura dos títulos e resumos de pesquisas que abordavam o tema da presente pesquisa; iii) publicações nos idiomas português e inglês; iv) trabalhos com textos completos para a pesquisa e; v) com delimitação do período de publicação de 2005 a 2020. Para o critério de exclusão, retirou-se os seguintes trabalhos: i) pesquisas que não apresentavam relação com a temática escolhida; ii) trabalhos duplicados; iii) materiais bibliográficos como teses, dissertações, livros, capítulos de livro, revisões de literatura e resumos de congressos e iv) publicações anteriores ao ano de 2005.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada inicialmente nas bases de dados, considerando os critérios de inclusão descritos anteriormente, resultou em 42 artigos. Após a leitura dos títulos, resumos e metodologia, foram excluídos 30 artigos que não estavam de acordo com o objetivo da pesquisa ou estavam duplicados ou porque não eram estudos experimentais pré-clínicos e clínicos. Na última etapa, 10 artigos foram incluídos e analisados na íntegra neste estudo (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.

Dos 10 artigos selecionados, cinco artigos eram de estudos experimentais pré-clínicos (Tabela 1) e cinco experimentais clínicos (Tabela 2). Destes, sete avaliaram mudanças nas proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e relacionaram com a obesidade e três avaliaram os efeitos de dietas sobre a microbiota intestinal e peso corporal.

**Tabela 1.** Estudos experimentais pré-clínicos avaliados no presente estudo.

Autor	Amostra	Objetivo	Resultados
Ley e colaboradores <sup>10</sup>	19 Ratos machos geneticamente obesos (C57BL/6J ob/ob) e ratos magros	Avaliar a composição da microbiota intestinal	Em comparação com ratos magros, os ratos ob/ob apresentam redução de 50% na abundância de <i>Bacteroidetes</i> e aumento proporcional de <i>Firmicutes</i>
Hildebrandt e colaboradores <sup>18,a</sup>	20 Camundongos fêmeas do tipo selvagem (129Svev/C57BL/6) e RELM $\beta$ KO (ambos magros)	Avaliar o efeito de dieta rica em gordura	Os camundongos do tipo selvagem tornaram-se obesos, já os RELM $\beta$ KO permaneceram magros, diante da dieta rica em gordura. Foi observado em ambos os genótipos a presença de <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> e <i>Proteobactérias</i>

Autor	Amostra	Objetivo	Resultados
Li e colaboradores <sup>19,a</sup>	24 Camundongos fêmeas C57BL/6J	Avaliar o efeito de dieta rica em gordura combinada com macronutrientes e diferentes tipos de fibra celulose (HFC) e fibra de broto de bambu (HFBS)	O grupo HFBS exibiu o menor ganho de peso, melhorou o perfil lipídico, controle glicêmico em comparação com o grupo HFC. Em comparação com a dieta com HFC, a dieta com HFBS apresentou > abundância relativa de <i>Bacteroidetes</i>
Fleissner e colaboradores <sup>17,a</sup>	28 Camundongos mahcos germes free (GF) e convencionais (CV)	Avaliar o efeito de dois tipos de dieta: i) Dieta com baixo teor de gordura (LFD) e ii) Dieta rica em gordura (HFD)	Não houve diferença no ganho de peso corporal entre ratos GF e CV no LFD. No HFD, os camundongos GF ganharam mais peso e gordura corporal do que os camundongos CV e tiveram menor gasto de energia. Além disso, a proporção de <i>Firmicutes</i> aumentou nos dois grupos às custas dos <i>Bacteroidetes</i>
Zhang e colaboradores <sup>20,a</sup>	40 Ratos machos Wistar alimentados com dieta alimentar normal (NCD) e com dieta rica em gordura (HFD) durante 4 semanas	Avaliar os efeitos preventivos da berberina sobre a obesidade induzida por HFD e a resistência à insulina, bem como resolver mudanças estruturais da microbiota intestinal	A berberina preveniu efetivamente o desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina em ratos alimentados com HFD, mas não observou mudanças nas abundâncias relativas de <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i>

<sup>a</sup> Pubmed

<sup>b</sup> Google acadêmico

**Tabela 2.** Relação *Firmicutes* e *Bacteroidetes* com a obesidade.

Autor	Amostra	Objetivo	Resultados
Ley e colaboradores <sup>22,b</sup>	12 indivíduos obesos de ambos os sexos distribuídos aleatoriamente em dois grupos e 4 indivíduos magros de ambos os sexos para o grupo controle	Avaliar efeito da dieta de baixa caloria com restrição de gordura e dieta com restrição de carboidrato, durante o período de um ano	Antes da dieta, os indivíduos obesos tinham pequena proporção de <i>Bacteroidetes</i> e maior de <i>Firmicutes</i> quando comparados à indivíduos magros do grupo controle. Ao longo do período, a quantidade de <i>Bacteroidetes</i> aumentou e os <i>Firmicutes</i> diminuíram, independentemente da dieta

Autor	Amostra	Objetivo	Resultados
Duncan e colaboradores <sup>16,b</sup>	15 homens obesos e 14 homens não obesos	Examinar as relações entre o índice de massa corporal, perda de peso e os principais grupos bacterianos detectados em amostras fecais	Não foi detectada diferença entre indivíduos obesos e não obesos na proporção de <i>Bacteroidetes</i> medidos em amostras fecais. Verificou-se reduções significativas dependentes da dieta em proporções de <i>Firmicutes</i> em indivíduos obesos com dietas de emagrecimento
Schwartz e colaboradores <sup>15,b</sup>	64 mulheres e 34 homens (30 eutróficos, 35 sobrepeso e 33 obesos)	Verificar as concentrações de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e a composição da microbiota intestinal na obesidade	As concentrações de AGCC foram superiores no grupo de obesos e os indivíduos com sobrepeso apresentaram elevadas taxas de <i>Bacteroidetes</i>
Bervoets e colaboradores <sup>13,a</sup>	Crianças de ambos os sexos entre 6 e 16 anos (26 obesas e 27 eutróficas)	Avaliar a composição da microbiota intestinal em crianças obesas e magras	Crianças obesas apresentaram uma relação elevada de <i>Firmicutes</i> vs <i>Bacteroidetes</i> em comparação com crianças magras
Jumpertz e colaboradores <sup>14,a</sup>	Homens (12 indivíduos magros e 9 obesos)	Avaliar a microbiota intestinal durante administração de dietas que variam em conteúdo calórico (2400 vs em comparação 3400 kcal)	A alteração da carga de nutrientes induziu mudanças rápidas na microbiota intestinal como: i) perda de energia das fezes em indivíduos magros; ii) aumento de 20% em <i>Firmicutes</i> e uma diminuição correspondente em <i>Bacteroidetes</i> foram associados associou-se a uma maior captação de energia (150 kcal)

a Pubmed

b Google acadêmico

Na Tabela 1, observamos estudos sobre os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, presentes na microbiota intestinal, e mudanças em suas proporções associadas à obesidade; fato este esclarecido através do estudo de Bervoets e colaboradores<sup>13</sup>, Ley e colaboradores<sup>10</sup> e Jumpertz e colaboradores<sup>14</sup> no qual verificaram proporções de *Firmicutes* em relação a *Bacteroidetes* na microbiota de indivíduos e camundongos obesos. Por outro lado, a pesquisa de Schwartz e colaboradores<sup>15</sup> evidenciou que indivíduos em sobrepeso e obesidade apresentaram elevadas taxas de *Bacteroidetes* comparadas as de *Firmicutes*. Já Duncan e colaboradores<sup>16</sup> não identificaram diferenças entre os filos, somente reduções em *Firmicutes* em obesos em dieta para emagrecimento. Entretanto, ambos estudos não verificaram alterações nas contagens relativas de *Bacteroidetes* ou na porcentagem de *Firmicutes*, apesar da perda de peso, indicando que a proporção de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* não é tão importante quanto a produção de ácidos graxos de cadeia curta<sup>15,16</sup>. Assim, a produção de ácidos graxos de cadeia curta, fornecem uma quantidade adicional de energia, levando ao acúmulo de gordura<sup>15</sup>.

Na Tabela 2, o estudo de Fleissner e colaboradores<sup>17</sup> mostrou que a dieta rica em gordura aumentou o peso e a gordura corporal de camundongos livres de germes comparados com camundongos convencionais. Além disso, os autores verificaram que a proporção de *Firmicutes* aumentou nos dois grupos às custas dos *Bacteroidetes*, principalmente devido à proliferação de uma família dentro deste filo: os *Erysipelotrichaceae*.

Ao relacionar a Tabela 1 e 2, observamos a influência das dietas nas proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* bem como sobre o peso corporal. No estudo de Duncan e colaboradores<sup>16</sup> observa-se reduções significativas, dependentes da dieta para emagrecimento em indivíduos obesos, nas proporções de *Firmicutes*. Hildebrandt e colaboradores<sup>18</sup> encontraram alterações associadas a uma dieta rica em gordura, incluindo uma diminuição de *Bacteroidetes* e um aumento de *Firmicutes*, independente do genótipo (tanto na presença, como na ausência de obesidade). Segundo os autores, estes resultados indicam que a dieta rica em gordura, e não o estado de obesidade, promoveu as alterações observadas na microbiota intestinal. Li e colaboradores<sup>19</sup> observaram que a dieta com fibra de broto de bambu induziu menor ganho de peso corporal e aumentou as proporções de *Bacteroidetes*, comparado à fibra de celulose, indicando que a fibra de broto de bambu a microbiota intestinal de camundongos alimentados com dieta rica em gordura (efeitos combinados de alto conteúdo de hemiceluloses e rápido tempo de trânsito). Já, Zhang e colaboradores<sup>20</sup> verificaram que apesar da berberina prevenir o desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina em ratos alimentados com HFD, não houve mudanças nas abundâncias relativas de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*.

Segundo o estudo de Ley e colaboradores<sup>10</sup>, a razão aumentada de *Firmicutes* para *Bacteroidetes* em camundongos ob/ob pode levar ao acúmulo de gordura nos tecidos ou ainda gerar uma resposta adaptativa, mediada pelo hospedeiro, para diminuir a captação de energia, ou seja, reduzindo a capacidade de fermentar polissacarídeos. Segundo revisão literária, Pistelli e Mareze-da-Costa<sup>21</sup> indicam que o surgimento da obesidade em humanos pode ser influenciado pelas proporções relativas dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, sugerindo que sua atividade metabólica pode facilitar a extração e a estocagem das calorias ingeridas.

O estudo de Duncan e colaboradores<sup>16</sup> mostrou que o tipo de dieta para perda de peso em indivíduos obesos pode alterar a composição de espécies da microbiota intestinal, mas não evidenciaram que a proporção de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* relacionasse com a obesidade em humanos. Segundo os autores, apesar de não verificarem diferenças significativas na proporção de *Bacteroidetes*, observaram reduções de *Firmicutes* em obesos submetidos a dietas hipocalóricas. Estes resultados indicam que indivíduos obesos submetidos a dietas para perda de peso apresentaram alteração na estrutura, função e composição de espécies que compõem a microbiota intestinal.

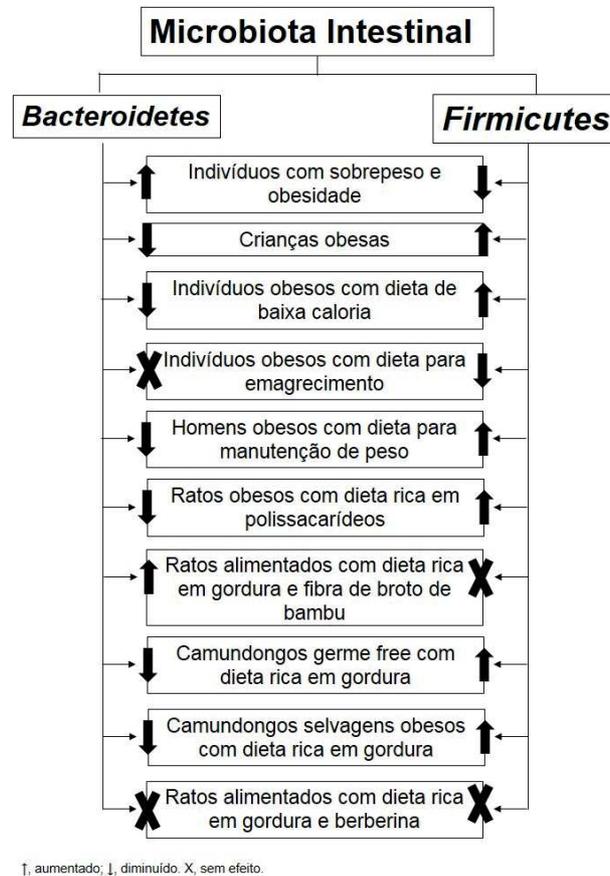
Segundo o estudo de Ley e colaboradores<sup>22</sup>, a proporção aumentada de *Bacteroidetes* não teve relação com o valor calórico da dieta, mas com a porcentagem de perda de peso corporal. No estudo de Jumpertz e colaboradores<sup>14</sup>, a oferta de diferentes nutrientes gerou alterações na composição da microbiota e mostrou o papel da microbiota na absorção de nutrientes. Sendo assim, tanto a microbiota de humanos como de animais sofreu alterações que foram associadas à dieta. Deste modo, pode-se sugerir que a ingestão excessiva de calorias pode gerar proliferação de bactérias do filo *Firmicutes*, bem como gerar a extração de nutrientes com mais eficiência.

Segundo revisão literária de DiBaise e colaboradores<sup>23</sup>, uma dieta indutora da obesidade (rica em gordura e pobre em fibra) está correlacionada a mudanças no padrão da microbiota intestinal distal de camundongos, mostrando que a atividade metabólica dos microrganismos intestinais pode gerar derivados lipopolissacarídeos, podendo atuar como um gatilho no desencadeamento da resposta inflamatória. Os autores também evidenciaram que mudanças puderam ser reversíveis.

A obesidade é uma doença multifatorial e complexa, que segundo alguns autores abordados nesta revisão, possa surgir como resultado da influência de fatores poligênicos complexos e de um ambiente obesogênico (dieta e sedentarismo), que podem ser influenciados pelos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (Tabela 3). Portanto, a compreensão dos fatores que podem levar à obesidade, bem como

o entendimento da participação das bactérias intestinais na obesidade, torna-se importante para o manejo clínico-dietético no tratamento ou na prevenção dessa patologia.

**Figura 2.** Influência de diferentes tipos de dieta sobre a obesidade e no comportamento dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*.



## CONCLUSÃO

Pesquisas experimentais pré-clínicas, referidas neste estudo, demonstram proporções aumentadas de *Firmicutes*, quando comparada à de *Bacteroidetes*, na microbiota intestinal de camundongos obesos. Autores também relatam que há existência da relação entre a obesidade e o tipo de dieta ingerida, influenciando também em mudanças nas proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. No entanto, em estudos experimentais clínicos, estas evidências são desconstruídas por outros autores, que ainda não estabelecem de forma clara, quais as proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* estão associadas à obesidade. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que, em alguns casos, os modelos animais possuem genética selecionada para os estudos, o que não acontece nos estudos humanos apresentados.

Sugere-se que sejam realizadas mais pesquisas, principalmente em humanos, que possam elucidar o efeito da dieta sobre a microbiota intestinal e nas mudanças das proporções dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, pois a relação entre a obesidade e a microbiota intestinal humana é altamente complexa e difícil de ser interpretada.

## Contribuições

AMARMIH: Concepção e planejamento do estudo, obtenção dos dados e redação do artigo.

PM: Interpretação dos dados e redação do artigo.

SIRF: Concepção e planejamento do estudo e revisão crítica do artigo.

### Conflito de Interesse

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

### REFERÊNCIAS

1. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science. *Nutrients*. 2019 Apr; 11(4): 923.
2. Passos MD, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Archives of Gastroenterology*. 2017 Jul; 54(3): 255-262.
3. Silva-Junior VL, Lopes FD, Albano RM, Souza MD, Barbosa CM, Maranhão PA, et al. Obesity and gut microbiota-what do we know so far?. *MedicalExpress*. 2017 Aug; 4(4).
4. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyaya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years?. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 Feb 7; 20(5): 1192.
5. Mukherjee S, Joardar N, Sengupta S, Babu SP. Gut microbes as future therapeutics in treating inflammatory and infectious diseases: lessons from recent findings. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018 Nov 1; 61: 111-128.
6. World Health Organization, World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. 2016. Department of Sustainable Development and Healthy Environments. Available from: [http://www.searo.who.int/entity/noncommunicable\\_diseases/media/non\\_communicable\\_diseases\\_obesity\\_fs.pdf](http://www.searo.who.int/entity/noncommunicable_diseases/media/non_communicable_diseases_obesity_fs.pdf). Accessed December10. 2020.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
8. Frota KD, Soares NR, Muniz VR, Fontenelle LC, Carvalho CM. Effect of prebiotics and probiotics on the gut microbiota and metabolic changes in obese individuals. *Nutrire*. 2015 Aug; 40(2): 173-187
9. Andrade VL, Regazzoni LA, Moura MT, Anjos EM, Oliveira KA, Pereira M, et al. Obesidade e microbiota intestinal. *Rev. Med. Minas Gerais*. 2015;25(4):583-9.
10. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Aug 2; 102(31): 11070-11075.
11. Hjorth MF, Roager HM, Larsen TM, Poulsen SK, Licht TR, Bahl MI, et al. Pre-treatment microbial Prevotella-to-Bacteroides ratio, determines body fat loss success during a 6-month randomized controlled diet intervention. *International Journal of Obesity*. 2018 Mar; 42(3): 580-3.
12. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, Savastano S, et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International journal of obesity supplements*. 2019 Apr; 9(1): 10-9.
13. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut pathogens*. 2013 Dec 1; 5(1): 10.
14. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Jul 1; 94(1): 58-65.

15. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010 Jan; 18(1): 190-195.
16. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*. 2008 Nov; 32(11): 1720-1724.
17. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *British Journal of Nutrition*. 2010 Sep; 104(6): 919-929.
18. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009 Nov 1; 137(5): 1716-1724.
19. Li X, Guo J, Ji K, Zhang P. Bamboo shoot fiber prevents obesity in mice by modulating the gut microbiota. *Scientific Reports*. 2016 Sep 7; 6: 32953.
20. Zhang X, Zhao Y, Zhang M, Pang X, Xu J, Kang C, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *PloS One*. 2012 Aug 3; 7(8): e42529.
21. Pistelli GC, Mareze-da-Costa CE. Intestine Bacteria and Obesity. *Health and Research*. 2010 May 4; 3(1): 115-119.
22. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec; 444(7122): 1022-1023.
23. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008 Apr 1; 83(4): 460-469.