



UNESP Centro Universitário
BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

ANNY ELIZABETH MAIA CAVALCANTI FURTADO

**USO DE ANTIBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E
SUA RELAÇÃO COM DESCONTROLES METABÓLICOS DA OBESIDADE**

CABEDELO – PB
NOVEMBRO – 2020

ANNY ELIZABETH MAIA CAVALCANTI FURTADO

**USO DE ANTIBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E
SUA RELAÇÃO COM DESCONTROLES METABÓLICOS DA OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC,
apresentado à Coordenação do Curso de
Nutrição do UNIESP – Centro Universitário,
como exigência complementar para
obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador(a): Me.Caroline Junqueira Barcellos
Leite

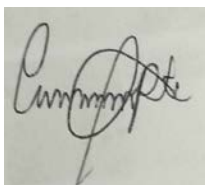
CABEDELO -PB
NOVEMBRO – 2020

USO DE ANTIBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM DESCONTROLES METABÓLICOS DA OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC, apresentado à Coordenação do Curso de Nutrição do UNIESP – Centro Universitário, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Data da Aprovação: Cabedelo, 08 de novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA:



Prof^a. Me. Caroline Junqueira Barcellos Leite



Prof^a. Esp. Maria do Socorro Florêncio Henriques



Prof. Prof. Esp. José Filipe Tavares

USO DE ANTIBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM DESCONTROLES METABÓLICOS DA OBESIDADE

Anny Elizabeth Maia Cavalcanti Furtado (annyelizabeth18@gmail.com), Caroline Junqueira Barcellos Leite (caroljbleite@gmail.com)

RESUMO

A obesidade é tida, atualmente, como uma pandemia global, e se tornou um sério problema de saúde pública devido à sua associação com o desencadeamento de várias outras doenças crônicas não transmissíveis, a exemplo da Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial Sistêmica. O objetivo do presente estudo foi analisar o impacto da ação de antibióticos na modulação da microbiota intestinal em indivíduos saudáveis. Foi realizada uma pesquisa de revisão integrativa nas bases de dados “Scielo”, “Pubmed”, e “Google Acadêmico”, utilizando-se, a partir do Medical Subject Headings (MeSH), os descritores em saúde: “antibióticos”, “microbiota intestinal” e “obesidade”, incluindo seus respectivos termos em inglês ou espanhol, sendo estes isolados ou agrupados. Os estudos acadêmicos foram selecionados dos últimos 5 anos, e realizados em indivíduos desde a fase pré-natal até 16 anos de idade, os quais foram submetidos à exposição de antibióticos. Os resultados encontrados revelaram que a microbiota intestinal participa ativamente do controle do gasto metabólico de humanos, e que diversos fatores participam na modulação da composição desse microbioma. Dentre eles, as evidências mostram que o uso de antibióticos provoca uma diminuição da diversidade microbiana e mudança na composição taxonômica dessa microbiota intestinal, induzindo à inflamação e ao aumento da absorção calórica provindo da dieta. Conclui-se que o uso de antimicrobianos, nestes indivíduos, ocasiona a disbiose da microbiota intestinal, provocando uma série de transtornos metabólicos, os quais podem induzir à obesidade nesses sujeitos.

Palavras-chave: **Microbiota intestinal. Obesidade. Antibióticos.**

ABSTRACT

Obesity is currently considered a global pandemic, and it has become a serious public health problem due to its association with the onset of several other chronic non-communicable diseases, such as type 2 Diabetes Mellitus and Systemic Arterial Hypertension. The aim of the present study was to analyze the impact of the action of antibiotics on the modulation of the gut microbiota in healthy individuals. It was conducted an integrative review search in the databases “Scielo”, “Pubmed”, and “Google Scholar”, using, from the Medical Subject Headings (MeSH), the health descriptors: “antibiotics”, “gut microbiota” and “obesity”, including their respective terms in english or spanish, these being isolated or grouped. Academic papers were selected from the last 5 years, and were conducted on individuals from prenatal phase up to 16 years of age, that were subjected antibiotic exposure. The results found revealed that the gut microbiota actively participates in the control of the metabolic expenditure of humans, and that several factors participate in modulating the composition of this microbiome. Among them, the evidence shows that the use of antibiotics causes a decrease in microbial diversity and changes in the taxonomic composition of this gut microbiota, leading to inflammation and increased caloric absorption from the diet. It was concluded that the use of antimicrobials in these individuals causes the dysbiosis on the gut microbiota, developenting a sequence of metabolic disorders, which can induce obesity in these subjects.

Keywords: **Gut Microbiota. Obesity. Antibiotics.**

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a obesidade tem se tornado uma pandemia, atingindo milhares de indivíduos desde os países desenvolvidos até àqueles em desenvolvimento, o que tem acarretado em grandes gastos econômicos e desafios para a saúde pública. Tal enfermidade é marcada por um baixo grau de inflamação, predispondo o indivíduo ao surgimento de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), a exemplo da Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Dislipidemia, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Câncer (GÉRARD, 2016; OLIVEIRA; DE SILVA COELHO; ESTEVAN, 2018; GOUVEIA, 2019).

A Obesidade é uma doença metabólica resultante do balanço energético positivo, isto é, um maior aporte calórico em detrimento a um menor gasto energético, resultando assim, num acúmulo de tecido gorduroso. De origem multifatorial, esta doença é associada à interação de fatores genéticos e ambientais, sendo estes atribuídos a um estilo de vida sedentário, a um alto consumo de alimentos energéticos, ao uso de medicamentos e à disbiose intestinal, isto é, desequilíbrio da microbiota intestinal (GÉRARD, 2016; OLIVEIRA; DE SILVA COELHO; ESTEVAN, 2018; ORBE-ORIHUELA *et al.*, 2018; GOUVEIA, 2019).

A microbiota intestinal é formada por cerca de 10^{14} microrganismos vivos que habitam o lúmen intestinal, dentre eles, vírus, arqueas, protozoários e bactérias, sendo estas em maior abundância e com destaque para os filos Firmicutes e Bacteroides. Tais filos são bastante discutidos devido às diversas evidências encontradas que relacionam as suas predominâncias com o estado obesogênico ou de magreza dos indivíduos. (DURÇO, 2016; LEONG *et al.*, 2018; OLIVEIRA; DE SILVA COELHO; ESTEVAN, 2018; ORBE-ORIHUELA *et al.*, 2018; PEDERSINI, TURRONI, VILLAFANE, 2020). Segundo Orbe-Orihuela *et al.* (2018), a obesidade está associada com a menor predominância de Bacteroides em relação aos Firmicutes, devido a estes possuírem genes e enzimas que promovem uma maior capacidade de armazenamento e extração calórica da dieta.

A microbiota intestinal tem se destacado recentemente no cenário de pesquisas devido às funções biológicas, imunológicas e metabólicas as quais lhe são atribuídas (SAN MAURO MARTIN *et al.*, 2016; ESTRADA-VELASCO *et al.*, 2015; REBELLO *et al.* 2015; HEINSEN *et al.*, 2016). Neste aspecto, surge o termo “eixo cérebro-intestino”, o qual associa a capacidade da microbiota enviar comandos ao cérebro e vice-versa, por meio de vias neurais e gânglios. Através deste eixo, o cérebro consegue controlar diversas funções metabólicas ligadas ao intestino, a exemplo da ativação imunológica e permeabilidade intestinal; bem como a microbiota exerce função sobre o Sistema Nervoso por intermédio de seus metabólitos produzidos, a exemplo dos Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) (ZORZO, 2017).

Dentre suas funções, evidências mostram o papel da microbiota intestinal na participação da regulação metabólica de glicídios e lipídios, com papel de metabolização e absorção de nutrientes, e na regulação do gasto energético, auxiliando, portanto, na fisiologia do hospedeiro (ESTRADA-VELASCO *et al.*, 2015; REBELLO *et al.* 2015; SAN MAURO MARTIN *et al.*, 2016; HEINSEN *et al.*, 2016). Desta forma, nota-se a importância do equilíbrio desta microbiota, haja vista que a mesma se associa ao metabolismo energético do hospedeiro, interferindo assim, na sua composição corporal (DURÇO, 2018).

Em estado de disbiose, a composição taxonômica da microbiota intestinal encontra-se alterada com uma redução das bactérias comensais, contribuindo assim, para um quadro de disfunção metabólica e consequente ganho de peso e inflamação (OLIVEIRA; DE SILVA

COELHO; ESTEVAN, 2018; ORBE-ORIHUELA *et al.*, 2018; GOUVEIA, 2019). Desta forma, nota-se que a composição filogenética da microbiota intestinal participa na regulação da homeostase e também na etiologia de doenças, sendo necessário, portanto, analisar os seus fatores moduladores, os quais interferem na heterogeneidade desses microrganismos.

Dentre os fatores intrínsecos e extrínsecos, destacam-se: o tipo de dieta durante a gravidez, a administração de probióticos e prebióticos em gestantes, o tipo de parto no nascimento, o aleitamento materno versus o uso de fórmulas, a composição dietética, saneamento do ambiente, prática de atividade física, fatores genéticos, e o uso de fármacos antimicrobianos, os antibióticos (BOULANGÉ, 2016; GÉRARD, 2016; OLIVEIRA; DE SILVA COELHO; ESTEVAN, 2018).

Desde o século passado, os antibióticos têm sido tratados com grande prestígio devido à sua potente eficácia no tratamento contra bactérias patogênicas, o que potencializou e disseminou o seu uso, reduzindo assim a morbimortalidade. Porém, novos desafios surgiam durante esta revolução, haja vista que seu uso prolongado tem trazido transtornos a longo prazo, a exemplo da obesidade. Isto porque o uso destes fármacos está relacionado com a perda da diversidade taxonômica, a qual pode ser recuperada, caso seja administrado a curto prazo, ou haver perdas irreversíveis, caso possua um uso repetitivo. Tal quadro conduz a um estado de disbiose, tornando o indivíduo suscetível ao desencadeamento de doenças crônicas (BLASER, 2016; GÉRARD, 2016; LEONG *et al.*, 2018).

Por vezes, o uso de antibióticos é fundamental para a erradicação de patógenos, porém, quando administrados com probióticos, há um maior controle de seus efeitos colaterais já que desta forma se evita a perda da diversidade taxonômica provocada por esses fármacos (EVANS *et al.*, 2016; MARCIANO *et al.*, 2017). Desta forma, o objetivo da presente revisão bibliográfica foi analisar a relação entre o uso de fármacos antimicrobianos e transtornos metabólicos típicos da obesidade, através do impacto na composição filogenética da microbiota intestinal de indivíduos saudáveis.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 OBESIDADE: CAUSAS E COMPLICAÇÕES

Nos últimos anos, a obesidade tem se tornado uma verdadeira epidemia mundial, sendo tratada como a “doença do século”, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015; HEINSEN *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2017; GUIMARÃES JUNIOR *et al.*, 2018). O Brasil ocupando a 5ª posição no ranking mundial, que segundo estimativa, compreende cerca de metade da população acometida de sobrepeso ou obesidade (SOUZA *et al.*, 2015; BARROSO *et al.*, 2017; GUIMARÃES JUNIOR *et al.*, 2018). Sabe-se ainda que, no cenário atual, esta doença acomete em maior parte os países desenvolvidos, mas aqueles em desenvolvimento ainda possuem aproximadamente dois terços dessa população (ROGERO; CALDER, 2018).

O tecido adiposo age diretamente no sistema energético e metabólico, regulando-o e proporcionando ao indivíduo a homeostase. Entretanto, quando ocorre um balanço energético positivo, isto é, o indivíduo encontra-se com excesso de tecido adiposo, a resposta inflamatória adaptativa é capaz de recuperar a homeostase do indivíduo através do processo de hiperplasia e hipertrofia destas células de gordura, isto é, multiplicação e aumento de seu tamanho, respectivamente. Estas mudanças ocorrem a fim de abrigar a maior quantidade de gordura,

porém, se esta atividade cumulativa continuar, inicia-se o processo inflamatório, o organismo perde sua homeostasia, desequilibrando sua atividade metabólica (REILLY; SALTIEL, 2017).

A inflamação de baixo grau iniciada pela obesidade pode evoluir para uma síndrome metabólica, quadro este caracterizado por resistência insulínica, descontrole no metabolismo dos lipídeos e aumento da pressão arterial (BARROSO *et al.*, 2017). Tais descontroles metabólicos contribuem para o desencadeamento ou potencialização de outras doenças crônicas inflamatórias, a exemplo da Diabetes Tipo 2, Dislipidemia, Hipertensão Arterial, doença hepática gordurosa não alcoólica, doenças na pele, infertilidade, alguns tipos de câncer, dentre outras. (ESTRADA-VELASCO *et al.*, 2015; MARCIANO *et al.*, 2017; HEIANZA, *et al.*, 2018; DE CASTRO *et al.*, 2018; ROGERO; CALDER, 2018).

De origem multifatorial, a obesidade resulta da interferência de diversos fatores exógenos e endógenos, dentre eles genéticos, metabólicos, comportamentais e ambientais, sendo os dois últimos as causas mais prevalentes oriundas deste avanço desenfreado da patologia (ROGERO; CALDER, 2018). No que se refere a tais fatores, destacam-se a alimentação inadequada e/ou excessiva, rica em alimentos de alto teor calórico; prática insuficiente ou ausência de atividades físicas; tabagismo; uso de medicamentos, a exemplo dos antibióticos; e disbiose intestinal, isto é, desequilíbrio da microbiota intestinal (ESTRADA-VELASCO *et al.*, 2015; DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015; ROGERO; CALDER, 2018).

2.2 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal humana é composta por cerca de 200 espécies de microrganismos, dentre eles bactérias, archaea, vírus, fungos e protozoários, sendo os primeiros em maior proporção. Tais seres ocupam um ambiente específico e dinâmico, e são responsáveis por realizar atividades metabólicas as quais contribuem para a homeostase do hospedeiro (HEINSEN *et al.*, 2016; SILVA-JUNIOR, *et al.*, 2017; VIEIRA *et al.*, 2019). Segundo Lach *et al.* (2017), há uma relação simbiótica entre tais microrganismos comensais e o ser humano, tendo em vista que ambos se beneficiam. A microbiota está relacionada à proteção contra invasores, metabolização de substâncias tóxicas para o organismo do hospedeiro, além de atuar na metabolização de nutrientes; por outro lado, o hospedeiro oferece abrigo e proteção para estes microrganismos.

Quanto à sua composição, as bactérias aeróbicas são as primeiras a ocupar o ambiente ainda estéril do cólon intestinal, porém, com sua expansão e consequente consumo de oxigênio, torna este local favorável para o surgimento também de bactérias anaeróbicas, com destaque para as pertencentes aos gêneros *Bifidobacterium*, *Bacteróides*, *Clostridium* e *Ruminococcus* (SILVA-JUNIOR, *et al.*, 2017; SERDOURA, 2017). Destaca-se a predominância de aproximadamente 90% dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, os quais irão interferir no processo metabólico energético do hospedeiro (DURÇO, 2018). Esta ocupação inicial age diretamente na expressão gênica e modulação dos colonócitos, podendo interferir nas colonizações seguintes (SILVA-JUNIOR, *et al.*, 2017; SERDOURA, 2017).

A microbiota intestinal desempenha várias funções imunológicas, antibacterianas e metabólicas/nutricionais. Dentre estas, destacam-se a proteção do hospedeiro contra a colonização por bactérias patogênicas; modulação da resposta imunológica, produção de vitaminas do complexo B e K e extração de energia de polissacarídeos provenientes da dieta, além da regulação do gasto energético, auxiliando portanto, na fisiologia do hospedeiro (ESTRADA-VELASCO *et al.*, 2015; REBELLO *et al.* 2015; HEINSEN *et al.*, 2016; MARTINS-SILVA *et al.*, 2016; SAN MAURO MARTIN *et al.*, 2016; SILVA-JUNIOR, *et al.*, 2017).

A composição taxonômica da microbiota intestinal está associada à sua homeostase, e, portanto, é de grande valia analisar e compreender quais fatores, intrínsecos e extrínsecos, interferem nesta diversidade filogenética. Dentre os principais fatores modulatórios, destacam-se o tipo de parto, a composição dietética, a prática de atividade física, o uso do tabaco, fatores genéticos, e o uso de antibióticos (SCHMIDT *et al.* 2017). Portanto, a disbiose é caracterizada pela disfunção da microbiota intestinal, ou seja, quando a mesma não se encontra em seu estado homeostático, devido às alterações adversas. Tal estado conduz a mudanças no metabolismo do hospedeiro, e está, portanto, associado a distúrbios imunológicos e doenças crônicas, a exemplo da Diabetes e doenças cardiovasculares (SERDOURA, 2017).

2.2.1 Metabolismo energético

A microbiota intestinal realiza papéis metabólicos e bioquímicos à medida que estão envolvidos no processo de fermentação das fibras, síntese de vitaminas e aminoácidos e ainda na absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis, agindo, portanto, na complementação da fisiologia do hospedeiro (SERDOURA, 2017; DURÇO, 2018). Os polissacarídeos complexos não digeríveis, denominados fibras, são a principal fonte de nutrientes para estes microrganismos, pois através do processo de fermentação são convertidos em AGCC, sendo o Propionato, Butirato e Acetato os principais, os quais estão envolvidos em funções fisiológicas importantes para o hospedeiro, além de servir de substrato energético para estes microrganismos. Tal processo é realizado pelas bactérias comensais da microbiota intestinal, a exemplo de Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Lactobacillus e Prevotella. (SCHMIDT *et al.*, 2017; OLIVEIRA; DE SILVA COELHO; ESTEVAN, 2018).

Além disso, Lach *et al.* (2017) relaciona a microbiota intestinal com o controle da saciedade, visto que tais microrganismos possuem também o papel de estimular as células enteroendócrinas a expressarem peptídeos ligados à saciedade, principalmente quando o indivíduo realiza refeições ricas em açúcares e gorduras, demonstrando a sua atividade efetividade na regulação do controle do peso corporal.

2.2.2 Sistema Imunológico

Os componentes da parede celular dos microrganismos residentes no intestino, tais como LPS, peptidoglicano e flagelina, são reconhecidos por receptores específicos presentes na membrana dos colonócitos, são eles: receptores de reconhecimento de padrões (PRR), Toll-like (TRLs) e nucleotídeo de ligação de receptores de domínio de oligomerização (NODs). Porém, caso tais componentes de membrana pertençam a microrganismos patogênicos, o sistema imunológico é ativado a fim de eliminar este invasor. Por outro lado, os microrganismos comensais estimulam a produção de linfopoetina estromal tímica (TSLP), a qual é capaz de modular a imunidade a nível de mucosa, controlando a inflamação (SANTOS, 2018). Para Lach *et al.* (2017), a microbiota intestinal se comunica com as células imunológicas do Trato Gastrointestinal através da mucosa presente, além desses microrganismos poderem se comunicar ainda com o encéfalo através do acionamento das células de defesa, ou pelo nervo vago.

Desta forma, nota-se a importância da microbiota intestinal no processo de modulação do sistema imunológico, haja vista que evidências demonstram que bactérias específicas estimulam componentes imunológicos capazes de auxiliar na resposta imunológica adequada pelo organismo, além da produção de proteínas antibacterianas, aumentando a proteção contra microrganismos patogênicos (SHI *et al.*, 2017). Neste contexto, a ativação e recrutamento de células imunológicas pela microbiota intestinal gera o controle da inflamação e favorece o

processo de colonização, desencadeando um estado homeostático importante para ambos (SANTOS, 2018).

2.3 ANTIBIÓTICOS

Segundo Fernandes (2017), " A palavra "Antibiótico" provém da mistura de duas palavras do grego antigo, anti(contra) e bios (vida) sendo, conforme o nome indica, essencialmente um composto desenhado para combater a vida, mais especificamente contra a vida bacteriana. O surgimento destes fármacos deu-se pelo alto índice de morbimortalidade oriundo das graves infecções a nível mundial, o que tem agido de forma benéfica para este ponto de vista, porém, por outro lado, seu uso indiscriminado pode contribuir para um descontrolo da microbiota intestinal (WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019).

Quanto à sua classificação, os antibióticos podem ser de largo espectro, espectro intermediário e estreito espectro, tais grupos se diferenciam de acordo com as diversidades bacterianas as quais estes antimicrobianos atuam. Aqueles de largo espectro atuam em uma quantidade diversificada de bactérias, sejam elas Gram-negativas ou Gram-positivas. Já os de estreito espectro possuem certa limitação quanto à sua atuação, agindo apenas em bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas. É importante salientar que é dada a preferência ao uso destes últimos, a fim de não destruir os microrganismos benéficos através da administração desses antibióticos (FERNANDES, 2017).

Quanto ao mecanismo de ação destes antimicrobianos, os mesmos podem atuar de duas maneiras para o controle e erradicação destes microrganismos, podendo agir de forma bacteriostática ou bactericida. Em relação à primeira forma de ação, a exemplo das Sulfonamidas, o antimicrobiano age na função metabólica das bactérias, impedindo o crescimento das mesmas. Podem atuar nos ribossomos, DNA e RNA, de forma a impedir a tradução proteica e a síntese de proteínas fundamentais para o funcionamento da célula; e na interrupção da via biossintética de folato, inibindo assim, a síntese de DNA. Já em relação à atividade bactericida, a exemplo das penicilinas, o antibiótico age de forma a provocar a lise da célula, isto é, a morte celular. Os mesmos podem atuar inibindo a síntese de peptidoglicano, e consequentemente, a formação da parede celular, provocando posteriormente a sua ruptura; podem ainda, provocar a desintegração da membrana celular através da inibição da daptomicina (FERREIRA *et al.*, 2017).

2.4 RELAÇÃO ANTIBIÓTICOS X MICROBIOTA INTESTINAL X OBESIDADE

O uso de antibióticos tem crescido nos últimos anos, principalmente em crianças, visto que muitas possuem complicações alérgicas, fator determinante para o surgimento de infecções. A utilização desses fármacos, sobretudo durante este período, está associado ao risco de obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal, asma e alergias (SAN MAURO MARTIN *et al.*, 2016; BOKULICH *et al.*, 2016; MARCIANO *et al.*, 2017; BLASER, 2016), visto que durante a infância é o período de formação da microbiota intestinal do indivíduo, e portanto qualquer perturbação no seu desenvolvimentos pode vir a desencadear essas doenças a longo prazo (BOKULICH *et al.*, 2016).

Conforme já dito anteriormente, a microbiota intestinal participa de processos metabólicos energéticos, dentre eles a suscetibilidade à adiposidade induzida pela dieta. Este quadro está intrinsecamente ligado à composição taxonômica das bactérias, haja vista que a microbiota intestinal de obesos possui uma maior quantidade de *Firmicutes*, *Enterobacter*,

bacteroides thetaiotaomicron, *Prevotellaceae*, *Staphylococcus aureus* e *Methanobrevibacter smithii*, microrganismos estes associados ao descontrole metabólico típico da obesidade (SERDOURA, 2017). Há evidências do filo Firmicutes extrair calorias das fibras, carboidratos complexos não digeríveis, mais eficientemente do que as Bacteroidetes, colaborando dessa forma com um maior aporte calórico para o indivíduo; enquanto o filo Bacteroidetes é associado à proteção contra os riscos de obesidade (HARO *et al.*, 2017; DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015).

Desta forma, nota-se que a relação entre a administração de fármacos antimicrobianos no desencadeamento de transtornos metabólicos típicos da obesidade pode ocorrer devido à quebra da homeostase da microbiota intestinal pelo uso de antibióticos, provocando a disbiose, e consequente descontrole metabólico energético. Tal processo se consolida devido à destruição de algumas populações nativas, permitindo assim, a instalação de patógenos, e consequentemente, o desenvolvimento de doenças intestinais crônicas, a exemplo da obesidade (BLASER, 2016; EVANS *et al.*, 2016; SAN MAURO MARTIN *et al.*, 2016; NEVADO *et al.*, 2015; BOKULICH *et al.*, 2016; MARCIANO *et al.*, 2017; WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019).

3 METODOLOGIA

A pesquisa de revisão integrativa possui caráter exploratória, pois há um aprofundamento melhor sobre o tema estabelecido, e quanto aos procedimentos, trata-se de uma revisão de literatura, cujos artigos foram encontrados nas bases de dados “Scielo”, “Pubmed”, e “Google Acadêmico”. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados, a partir do Medical Subject Headings (MeSH), foram: antibióticos, microbiota e obesidade, incluindo também seus respectivos termos em inglês ou espanhol, sendo estes isolados ou agrupados.

Os critérios de inclusão para construção deste trabalho foram: artigos publicados entre 2015 e 2020; pesquisas em indivíduos desde a fase intrauterina até 16 anos de idade; idioma português, inglês ou espanhol. Desta forma, os critérios de exclusão foram os artigos não inseridos nesse período de tempo; realizado com modelos animais ou indivíduos com mais de 16 anos de idade; e que não tratassem da relação entre a modulação da microbiota intestinal, disbiose e o desencadeamento de transtornos metabólicos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 RESULTADOS

Nesta presente revisão bibliográfica foram encontradas diversas evidências da relação da composição taxonômica da microbiota intestinal na regulação e controle de vias metabólicas energéticas em humanos. Esta pesquisa trouxe ainda a influência de alguns fatores extrínsecos e intrínsecos, destacando o uso de antibióticos, de amplo e estreito espectro, na modulação desta microbiota e quais as possíveis consequências metabólicas quando esta sofre algum tipo de perturbação. Desta maneira, o Quadro 1 faz uma analogia entre os estudos de caráter exploratório e observacional analisados em humanos nesta presente revisão.

Quadro 1. Efeito do uso de antibióticos na modulação da microbiota intestinal.

AUTOR	ANTIBIÓTICO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
MOR <i>et al.</i> , (2015)	Diversos	Estudo de coorte	9.886 escolares, com idades entre 7–16 anos, dos quais 3280 (33%) foram expostos a antibióticos; Uso de dados de avaliações antropométricas de rotina da escola realizadas durante 2002–2013.	Exposição pré-natal a antibióticos sistêmicos → ↑ risco de sobrepeso e obesidade na idade escolar, e essa associação varia de acordo com o peso ao nascer.
MUELLER <i>et al.</i> , (2015)	Diversos	Estudo de coorte	436 díades mãe-filho acompanhadas até os 7 anos de idade;	Exposição pré-natal no 2º e 3º trimestre de gestação → ↑ IMC, circunferência da cintura e % de gordura corporal; ↑ 84% do risco de obesidade.
SAARI <i>et al.</i> , (2015)	Diversos	Estudo de Coorte	6.114 meninos saudáveis e 5.948 meninas saudáveis, os quais foram submetidos à exposição de antibióticos até 24 meses de vida.	Exposição a antibióticos até os 6 meses de idade ou repetidamente durante a infância → ↑ peso, sendo este agravado àquelas que foram submetidas a macrolídeos até os 6 primeiros meses.

AUTOR	ANTIBIÓTICO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
BOKULICH <i>et al.</i> , (2016)	Diversos	Estudo de coorte	Estudo do perfil bacteriano em 43 bebês norte-americanos durante os primeiros 2 anos de vida.	Exposição a antibióticos → Bloqueio do desenvolvimento da microbiota intestinal, em que este se associa a distúrbios metabólicos e imunológicos mais tarde na vida.
MBAKWA <i>et al.</i> , (2016)	Diversos	Estudo de coorte	979 crianças durante os primeiros 10 anos de vida; Análise da frequência e o tipo de exposição a antibióticos associado ao peso durante este período.	Exposição a antibióticos nos primeiros 6 meses de vida → ↑ peso; Exposição a 2 ou mais antibióticos durante o segundo ano de vida → ↑ peso; Exposição tardia → sem aumento de peso; Exposição repetida a antibióticos no início da vida (principalmente b-lactâmicos) → ↑ peso.

AUTOR	ANTIBIÓTICO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
YASSOUR <i>et al.</i> , (2016)	Diversos	Estudo longitudinal	39 crianças (20 receberam de 9 a 15 tratamentos com antibióticos durante os primeiros 3 anos de vida, enquanto as 19 crianças restantes nunca receberam antibiótico); Análise da sequência de DNA de amostras mensais de fezes e informações clínicas.	Instabilidade da microbiota intestinal em curto prazo, porém não foi constatado aumento de peso; Exposição a antibióticos → ↓ diversidade microbiana; ↑ genes de resistência a antibióticos;
DOAN <i>et al.</i> , (2017)	Azitromicina (20mg/Kg)	Ensaio clínico randomizado	80 crianças de idade entre 1 e 60 meses, as quais receberam uma dose única de azitromicina oral ou placebo.	Azitromicina → ↓ diversidade e da quantidade microbiana.
KORPELA <i>et al.</i> , (2017)	Diversos	Estudo de coorte	Análise da composição da microbiota fecal aos 3 meses e o IMC aos 5-6 anos em duas coortes de crianças saudáveis nascidas de parto vaginal na Holanda (N = 87) e Finlândia (N = 75). Obtenção de registros de uso de antibióticos ao longo da vida e aferimento do peso e a altura.	Microbiota intestinal de bebês → associada ao seu IMC; Exposição a antibióticos → má maturação da microbiota intestinal.

AUTOR	ANTIBIÓTICO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
OLDENBURG <i>et al.</i> , (2018)	Amoxicilina (25 mg / kg / d doses duas vezes ao dia), Azitromicina (10 mg / kg dose no dia 1 e, em seguida, 5 mg / kg uma vez ao dia por 4 dias), cotrimoxazol (240 mg uma vez ao dia).	Ensaio clínico randomizado	crianças de idade entre 6 e 59 meses; Curso de 5 dias de 1 de 3 antibióticos; Comparação com o placebo.	Azitromicina → afeta a composição do microbioma intestinal; Amoxicilina e Cotrimoxazol na composição do microbioma foi menos claro.
JESS <i>et al.</i> , (2019)	Antibacterianos betalactâmicos, penicilinas, sulfonamida, trimetoprima, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas.	Estudo de coorte	Estudo realizado entre 1996 e 2002 em 43.365 díades mãe-filho de uma coorte nacional de mulheres grávidas e seus filhos no Registro Nacional de Prescrição da Dinamarca. 4 entrevistas telefônicas com as gestantes, programadas para ocorrer na 12 ^a e 30 ^a semanas de gestação, bem como na 6 ^a e 18 ^a semanas pós-parto.	Exposição pré-natal a antibióticos de espectro estreito → não está associada ao sobrepeso na prole; Exposição a alguns antibióticos de amplo espectro → pode aumentar as chances de excesso de peso na primeira infância, mas a associação não persiste na infância posterior.
STARK <i>et al.</i> , (2019)	Diversos	Estudo de coorte	241. 502 crianças foram prescritas com antibiótico durante os primeiros 2 anos de vida, nascidos de outubro de 2006 a setembro de 2013.	Exposição a antibióticos → associação com a obesidade, sendo esta reforçada a cada antibiótico adicionado.

AUTOR	ANTIBIÓTICO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
ZHANG <i>et al.</i> , (2019).	Diversos	Estudo prospectivo	454 bebês os quais foram submetidos à exposição pré-natal a antibióticos, realizado no período de 2013 a 2015. Coleta das dobras cutâneas (subescapular, tríceps, abdominal) aos 12 meses de idade.	Exposição pré-natal no 2º trimestre de gestação → ↑ peso aos 12 meses; alteração da composição da microbiota ao 3 e 12 meses.
CHELIMO <i>et al.</i> , (2020).	Diversos	Estudo de coorte prospectiva	6.853 crianças no período pré-natal entre 2009 a 2010; A amostra analítica compreendeu filhos únicos com medidas de peso e altura de 54 meses, distribuição de antibióticos na comunidade e dados de peso ao nascer, idade gestacional superior a 27 semanas e sem anomalias congênitas.	Exposição repetida a antibióticos na primeira infância → ↑ IMC e a probabilidade de obesidade; Exposição no 1º ano de vida → ↑ IMC comparadas àquelas que não obtiveram esta exposição neste período.

Fonte: FURTADO, (2020)

4.2 DISCUSSÃO

De acordo com os estudos em análise, percebe-se a forte relação entre a microbiota intestinal e as vias metabólicas energéticas do hospedeiro, sendo a sua composição e diversidade taxonômica um fator importante para a garantia da homeostase desse microbioma e, conseqüente amadurecimento do sistema imune. (CONLON; BIRD, 2015). Desta forma, indivíduos com baixa diversidade filogenética na microbiota são mais suscetíveis à disbiose e, portanto, desenvolvimento de transtornos metabólicos (BOKULICH *et al.*, 2016). Tal efeito pode ser devido a uma menor presença de microrganismos produtores de AGCC, os quais são responsáveis por nutrir os enterócitos, aumentar a expressão dos Receptores Acoplados à Proteína G (GPR), o GPR41 e o GPR43, os quais estimulam a produção do hormônio leptina, gerando assim, a sensação de saciedade (OLIVEIRA, 2015). Além disso, esses lipídeos estão envolvidos na regulação do sistema imune e na promoção do gasto energético, devido à melhoria da sensibilidade à insulina (ESTRADA-VELASCO *et al.*, 2015; OLIVEIRA, DE SILVA COELHO, ESTEVAN, 2018).

A formação da microbiota intestinal possui 3 fases distintas: a primeira ocorre do nascimento até o 1º mês de vida, período de colonização primária por Enterobacteriaceae; a segunda fase, compreendida do 1º mês até o 24º mês, é tida como a mais crítica deste processo, haja vista que perturbações ocorridas neste período podem vir a causar conseqüências negativas a longo prazo; e por fim, a terceira fase, a partir dos 2 anos de vida, é marcada por uma grande diversidade filogenética e estabilidade destas comunidades, as quais se assemelham às de um indivíduo adulto. Vale ressaltar que a versatilidade destas comunidades varia de acordo com alguns fatores modulatórios, a exemplo do tipo de parto e dieta introduzida até os 2 primeiros anos (BOKULICH *et al.*, 2016). Porém, estudos mais recentes mostram que esta colonização acontece ainda no período pré-natal, através do líquido amniótico e do cordão umbilical (OLIVEIRA, DE SILVA COELHO, ESTEVAN, 2018; WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019).

Para a obtenção de uma microbiota saudável é necessário analisar cada fator responsável por esta modulação, a fim de garantir que a mesma interaja com o hospedeiro de forma saudável proporcionando a homeostase necessária. O fator genético é tido como modulador desta microbiota, haja vista que tal colonização é realizada, inicialmente, por sítios de ligação específicos presentes na membrana da mucosa, os quais são determinados geneticamente (PAIXÃO; DOS SANTOS CASTRO, 2016). Desta forma, nota-se uma influência primária na diversidade taxonômica da microbiota intestinal, porém, fatores externos, como a dieta, podem alterar tal composição, independentemente dos fatores genéticos (OLIVEIRA; DE SILVA COELHO; ESTEVAN, 2018).

De acordo com Yassour *et al.* (2016), o tipo de parto influencia diretamente na composição taxonômica da microbiota do bebê, em que aqueles nascidos de cesariana possuíam uma microbiota livre de Bacteroidetes até os 6 meses de vida, enquanto os de parto normal possuíam certa quantidade dessas bactérias. Embora parte desses bebês possuíam uma baixa quantidade das mesmas. O parto normal confere o contato direto da microbiota vaginal da mãe com o bebê, proporcionando assim, a transferência de grande quantidade de bactérias benéficas, tais como Bifidobactérias e Bacteroidetes. Em contrapartida, o parto cesário não se beneficia deste privilégio, podendo estar associado a uma maior quantidade de bactérias maléficas, a exemplo do *Clostridium difficile* e *Escherichia coli* (DOMINGUEZ-BELLO *et al.*, 2016; MARTINS-SILVA *et al.*, 2017).

Para Lima, De Sousa e Pinto (2019), o aumento de do risco de doenças ligadas ao sistema imunológico, metabólico e inflamatório, a exemplo de asma e diabetes tipo II, pode

estar relacionado ao aumento de partos cesarianos. Tal constatação está baseada na “Hipótese Higiênica” lançada por Strachan, em 1989, em que afirma a relação entre a Era Industrial, marcada por uma menor exposição a microrganismos na infância, com a mudança do perfil do sistema imunológico e consequente vulnerabilidade a doenças autoimunes.

Após o nascimento, a aleitamento materno irá contribuir para o processo de colonização desta microbiota ainda imatura, haja vista que em sua composição há uma grande quantidade de microrganismos responsáveis por gerar o equilíbrio deste microbioma, a exemplo de estafilococos, estreptococos, bactérias do ácido lático e, principalmente, *Bifidobacterium*. Além disso, o leite materno possui substratos energéticos, como glicanos fucosilados e sialilados complexos, para as bactérias residentes, as quais liberam AGCC durante este processo de fermentação. Tais lipídios estimulam a produção dos peptídeos GLP-1, GLP-2 e PYY, os quais atuam no hipotálamo, proporcionando saciedade e consequente redução do consumo alimentar (BOKULICH *et al.*, 2016; KORPELA *et al.*, 2016; WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019).

Indivíduos que fazem uso de fórmulas em detrimento ao leite materno não possuem uma microbiota madura e, portanto, não há este mecanismo de controle energético, o que induz, consequentemente, ao ganho de peso. Desta forma, nota-se que a amamentação exclusiva até os 6 primeiros meses proporciona uma maturação saudável da microbiota intestinal do bebê, prevenindo-o contra infecções e descontrole metabólico energético, isto é, ganho de peso excessivo (BOKULICH *et al.*, 2016; KORPELA *et al.*, 2016; WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019).

A dieta é outro fator determinante e importante para a definição da diversidade taxonômica e maturação da microbiota intestinal (STARK *et al.*, 2019). Segundo Conlon e Bird (2015), os probióticos e as fibras, principalmente os polissacarídeos não amiláceos, são as principais fontes de nutrição desta microbiota, haja vista, que provocam o aumento de microrganismos benéficos, aumentando a relação Bacteroides/Firmicutes, contribuindo assim, para a homeostasia (OLIVEIRA, DE SILVA COELHO, ESTEVAN, 2018). Um estudo com o objetivo de analisar o metabolismo e composição da microbiota intestinal após intervenção dietética em obesos, notou que uma dieta de baixíssima caloria (800kcal/dia) rica em fibras e com baixo teor de lipídeos, foi responsável por alterar a composição e diversidade microbiana durante 3 meses, tempo este tido como insuficiente para notar uma perda de peso (HEISEN *et al.*, 2016).

Segundo Estrada-Velasco *et al.* (2015), uma alimentação saudável, rica em frutas, verduras e peixes, é capaz de modular a microbiota intestinal, aumentando a diversidade e a relação Bacteroides/Firmicutes, o que a longo prazo pode afetar não só a composição genética como também o fenótipo destes indivíduos, prevenindo-os do risco de sobrepeso e obesidade. Em contrapartida, um maior consumo de gorduras saturadas está associado a uma microbiota doente e, consequentemente, maior probabilidade de risco de obesidade. Tal consumo deve ser de forma limitada a fim de garantir um metabolismo intestinal saudável, caso contrário, o alto consumo de gordura e proteínas foram associados a uma redução de AGCC e alteração da composição taxonômica (OLIVEIRA, DE SILVA COELHO, ESTEVAN, 2018).

Outro fator estudado e tido como modulador da composição de uma microbiota saudável é a atividade física, isto porque a mesma está associada a uma maior biodiversidade e à presença de táxons que possuem funções metabólicas benéficas, como produção de AGCC, além da diminuição de possíveis microrganismos patobiontes. Além disso, sabe-se que o exercício físico leve ou moderado, praticado de forma regular, é capaz de recompor e manter a integridade da barreira intestinal, regulando o perfil imunológico e reduzindo a inflamação. Vale ressaltar que

exercícios extenuantes, isto é, de alta intensidade, são associados à permeabilidade da mucosa e, portanto, a um maior grau de inflamação. Contudo, não é totalmente elucidado este fator na modulação da microbiota intestinal, e portanto, é necessário maiores investigações nessa área (CODELLA; LUZI; TERRUZZI, 2018; PEDERSINI; TURRONI; VILLAFANE, 2020).

A presente revisão focou no uso de fármacos antimicrobianos devido ao seu uso disseminado pela população, sendo frequente a sua administração na infância, fase de desenvolvimento da microbiota intestinal. Segundo Marciano *et al.* (2017), o grande aumento de massa gorda em humanos pode estar associado com a administração de antibióticos, principalmente quando aplicados na infância, haja vista que, durante esta fase, a microbiota está mais suscetível à disbiose.

Segundo análise do quadro comparativo apresentado, infere-se que a exposição pré-natal a antibióticos pode estar associada a um maior risco de sobrepeso e obesidade para aquele feto. De acordo com Jess *et al.* (2019) esta associação é feita na primeira infância com antibióticos de amplo espectro, haja vista que há uma maior redução da diversidade microbiana. Já para Zhang *et al.* (2019), tal relação está associada a qualquer tipo de antibiótico, sendo esta exposição feita no 2º trimestre de gestação, relacionando a uma alteração da diversidade da microbiota intestinal aos 3 e 12 meses e maior peso aos 12 meses de vida, quando a aferição das dobras cutâneas foi realizada. Tais dados estão de acordo ainda com os encontrados por Mueller *et al.*, (2015), em que houve um aumento de 84% do risco de sobrepeso e obesidade para aqueles bebês cujas mães realizaram a administração de antibióticos durante o 2º e 3º trimestre de gestação.

Os estudos de Jess *et al.* (2019), Zhang *et al.* (2019) e Mueller *et al.*, (2015), os quais analisaram a exposição pré-natal a antibióticos, quando estes seres ainda são fetos, mostram resultados ainda conflitantes, mas que comungam no sentido de provocar uma alteração à microbiota deste indivíduo antes mesmo do parto. Assim como o estudo de Mor *et al.* (2015) relatou, em que tal tipo de exposição está relacionado a um maior risco de sobrepeso e obesidade na idade escolar, e essa associação varia de acordo com o peso ao nascer, contribuindo desta forma, o que fora já visto nos demais estudos. Tal associação pode ser devido à formação da microbiota destes fetos, que para alguns autores, ocorre ainda no período gestacional.

Durante a primeira infância, há uma janela crítica na formação desta microbiota, fase esta relatada como a mais sensível diante de qualquer tipo de perturbação provocada. Desta forma, o uso de antibióticos está associado à mudança na quantidade e diversidade da microbiota intestinal, afetando assim, a saúde mais tarde na vida (BOKULICH *et al.* 2016; YASSOUR *et al.*, 2016; DOAN *et al.*, 2017). De acordo com Stark *et al.* (2019), a exposição a antibióticos durante os primeiros 2 anos de vida está associada à obesidade infantil. Estes achados comungam com aqueles encontrados por Saari *et al.* (2015) e Mbakwa *et al.* (2016), em que a exposição até os 6 primeiros meses de idade e o uso repetido destes antimicrobianos está associado a um maior peso em crianças.

Tal associação é reforçada pelo estudo de Chelimo *et al.* (2020), que corrobora com os resultados anteriores, associando a exposição destes fármacos no 1º ano de vida e o seu uso intermitente, com uma maior massa corpórea. Tal constatação pode estar relacionada à teoria exposta por Mbakwa *et al.* (2016), em que o uso de antibióticos provoca uma resistência a estes fármacos por parte da microbiota intestinal, e portanto, seria necessário o uso repetido a estes antimicrobianos para que houvesse um maior ganho de peso, como fora relatado pelos estudos de Saari *et al.* (2015), Mbakwa *et al.* (2016) e Chelimo *et al.*(2020).

O uso de antibióticos durante a primeira infância está associado ao comprometimento do processo de maturação da microbiota intestinal, a exemplo da redução de Bifidobactérias e

Streptococcus, propiciando o estado de disbiose, o qual se caracteriza como fator determinante de doenças crônicas, a exemplo da obesidade (KORPELA *et al.*, 2017). Os estudos de Saari *et al.* (2015), Doan *et al.* (2017) e Oldenburg *et al.* (2018) dão uma maior relevância, neste processo de alteração, aos fármacos macrolídeos, a exemplo da Azitromicina, a qual foi responsável por maior parte da perda desta diversidade e quantidade microbiota.

A fim de contornar tais perturbações provocadas pela administração de antibióticos, possíveis soluções têm sido mencionadas em estudos científicos recentes. Segundo Oh *et al.*, (2016), a suplementação de probióticos pode auxiliar na minimização do impacto causada pela administração de antibióticos, no que diz respeito ao desequilíbrio e alteração do microbioma. Tal suplementação foi vista ainda que pode ser realizada em bebês durante a amamentação, caso tais indivíduos tenham sido expostos a antibióticos (KORPELA *et al.*, 2018). Não apenas os probióticos, mas os prebióticos, isto é, as fibras, pode interferir positivamente na microbiota intestinal, por proporcionar a abundância de microrganismos benéficos para a mesma, ajudando assim, a evitar a disbiose infantil e possível quadro de obesidade (OLIVEIRA, DE SILVA COELHO, ESTEVAN, 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a presente revisão integrativa, que quis avaliar a associação entre o uso de antibióticos na microbiota intestinal e sua contribuição para transtornos metabólicos típicos da obesidade, verificou-se que a exposição precoce a antibióticos, administrados na fase intrauterina até a primeira infância, provocam uma diminuição da variedade filogenética da microbiota intestinal levando-a ao estado disbiótico. Tal processo pode estar associado ao período de administração destes antimicrobianos, haja vista que tal fase é tida como crítica devido ao processo de formação da microbiota intestinal.

O descontrole gerado na microbiota intestinal pela ação destes fármacos, principalmente pelo seu uso repetido, pode induzir à obesidade devido aos transtornos metabólicos associados a este quadro. Porém ainda não há estudos suficientes que expliquem como a ação dos antibióticos podem induzir a obesidade por meio da microbiota intestinal, bem como possíveis estratégias para amenizar este impacto. O uso de probióticos e transplante fecal são alguns desses métodos que estão ainda sob investigação. Portanto, são necessários novas pesquisas e metodologias mais precisas a fim de elucidar o mecanismo pelo qual os tipos de antibiótico agem de forma a contribuir para o ganho de massa corporal nestes indivíduos.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, T. A., et al. Associação entre a obesidade central e a incidência de doenças e fatores de risco cardiovascular. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 5, p. 416-424, 2017.
- BLASER, M. J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. **Science**, v. 352, n. 6285, p. 544-545, 2016.
- BOKULICH, N. A. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. **Science translational medicine**, v. 8, n. 343, p. 343ra82-343ra82, 2016.

BOULANGÉ, C. L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2016.

CHELIMO, C. et al. Association of repeated antibiotic exposure up to age 4 years with body mass at age 4.5 years. **JAMA network open**, v. 3, n. 1, p. e1917577-e1917577, 2020.

CODELLA, R.; LUZI, L.; TERRUZZI, I. Exercise has the guts: How physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. **Digestive and Liver Disease**, v. 50, n. 4, p. 331-341, 2018.

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, 2015.

DAMMS-MACHADO, A. et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

DE CASTRO, J. M., et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade e os fatores de risco associados em adolescentes. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, 2018, 12.69: 84-9.

DOAN, T. et al. Gut microbial diversity in antibiotic-naive children after systemic antibiotic exposure: a randomized controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 9, p. 1147-1153, 2017.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G. et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. **Nature medicine**, v. 22, n. 3, p. 250, 2016.

DURÇO, G. M. **Obesidade, Firmicutes e Bacteroidetes: uma revisão da literatura**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018.

ESTRADA-VELASCO, B. I. et al. La obesidad infantil como consecuencia de la interacción entre firmicutes y el consumo de alimentos con alto contenido energético. **Nutr. Hosp.**, Madrid, v. 31, n. 3, p. 1074-1081, marzo 2015.

EVANS, M. et al. Effectiveness of *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus rhamnosus* for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **British journal of Nutrition**, v. 116, n. 1, p. 94-103, 2016.

FERNANDES, A. L. **Antibióticos do Século XX-ascensão e declínio**. 2017. Dissertação de Mestrado (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, Portugal, 2017.

FERREIRA, B. et al. Antibióticos E Antirretrovirais: Uma Abordagem Biotecnológica. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 11, n. 9, p. 234-248, 2017.

GÉRARD, P. Gut microbiota and obesity. **Cellular and molecular life sciences**, v. 73, n. 1, p. 147-162, 2016.

GOUVEIA, E. L. **The role of gut microbiota-host interaction in obesity and metabolic disturbances**. 2019. Tese de doutorado em metabolismo – clínica e experimentação - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, 2019.

GUIMARÃES JUNIOR, M. S. et al. Fator de risco cardiovascular: a obesidade entre crianças e adolescentes nas macrorregiões brasileiras. ***RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento***, 2018, 12.69: 132-142.

HARO, C. et al. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. ***Molecular nutrition & food research***, v. 61, n. 12, p. 1700300, 2017.

HEIANZA, Y. et al. Changes in Gut Microbiota–Related Metabolites and Long-term Successful Weight Loss in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS Lost Trial. ***Diabetes care***, p. dc172108, 2018.

HEINSEN, F. et al. Beneficial effects of a dietary weight loss intervention on human gut microbiome diversity and metabolism are not sustained during weight maintenance. ***Obesity facts***, v. 9, n. 6, p. 379-391, 2016.

JESS, T. et al. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: A population-based nationwide cohort study. ***Scientific reports***, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

KORPELA, K. et al. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding: role of the intestinal microbiota. ***JAMA pediatrics***, v. 170, n. 8, p. 750-757, 2016.

KORPELA, K. et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. ***Microbiome***, v. 5, n. 1, p. 26, 2017.

KORPELA, K. et al. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. ***Microbiome***, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2018.

LACH, G. et al. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. ***VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde***, v. 29, n. 1, p. 64-82, 2017.

LEONG, K. SW et al. Antibiotics, gut microbiome and obesity. ***Clinical Endocrinology***, v. 88, n. 2, p. 185-200, 2018.

LIMA, F. J. B.; DE SOUSA, N. M.; PINTO, A. C. M. D. RELAÇÃO DO TIPO DE PARTO NA CONSTITUIÇÃO DA MICROBIOTA INFANTIL. ***Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)***, v. 5, n. 1, 2019.

MARCIANO, J. J. et al. Changes in weight and body fat after use of tetracycline and *Lactobacillus gasseri* in rats. ***Braz. J. Pharm. Sci.***, São Paulo, v. 53, n. 1, e16059, 2017.
MARTINS-SILVA, I. R. et al. Microbiota intestinal na obesidade e homeostase energética. ***Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa***, v. 1, n. 2, 2017.

- MBAKWA, C. A. et al. Early life antibiotic exposure and weight development in children. **The Journal of pediatrics**, v. 176, p. 105-113. e2, 2016.
- MIKKELSEN, K. H. et al. Effect of antibiotics on gut microbiota, gut hormones and glucose metabolism. **PloS one**, v. 10, n. 11, p. e0142352, 2015.
- MOR, A. et al. Prenatal exposure to systemic antibacterials and overweight and obesity in Danish schoolchildren: a prevalence study. **International journal of obesity**, v. 39, n. 10, p. 1450-1455, 2015.
- MUELLER, N. T. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. **International journal of obesity**, v. 39, n. 4, p. 665-670, 2015.
- NEVADO, R. et al. Neomycin and bacitracin reduce the intestinal permeability in mice and increase the expression of some tight-junction proteins. **Rev. esp. enferm. dig.**, Madrid , v. 107, n. 11, p. 672-676, nov. 2015.
- OH, B. et al. The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial. **Helicobacter**, v. 21, n. 3, p. 165-174, 2016.
- OLDENBURG, C. E. et al. Effect of commonly used pediatric antibiotics on gut microbial diversity in preschool children in Burkina Faso: a randomized clinical trial. In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2018. p. ofy289.
- OLIVEIRA, D. M. de. **Efeito do ácido graxo de cadeia curta, acetato, nas células da microglia ativadas por lipopolissacáride (LPS)**. 2015. Tese de Doutorado - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
- OLIVEIRA, R. C. S.; DE SILVA COELHO, Pedro Miguel Barata; ESTEVAN, María del Carmen Lozano. Does microbiota influence the risk of childhood obesity?. **Revista española de nutrición humana y dietética**, v. 22, n. 2, p. 157-168, 2018.
- ORBE-ORIHUELA, Y. C. et al. High relative abundance of firmicutes and increased TNF- α levels correlate with obesity in children. **salud pública de méxico**, v. 60, p. 5-11, 2018.
- PAIXÃO, L. A.; DOS SANTOS CASTRO, F. F. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.
- PEDERSINI, P.; TURRONI, S.; VILLAFANE, J. H. Gut microbiota and physical activity: Is there an evidence-based link?. **Science of The Total Environment**, v. 727, p. 138648, 2020.
- REBELLO, C. J. et al. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. **Journal of diabetes and its complications**, v. 29, n. 8, p. 1272-1276, 2015.
- REILLY, S. M.; SALTIEL, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews Endocrinology**, v.13, n. 11, p. 633-643, 2017.

ROGERO, M. M.; CALDER, P. C. Obesidade, inflamação, receptor 4 e ácidos graxos. **Nutrientes**, v. 10, n.4, p. 432, 2018.

SAARI, A. et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. 617-626, 2015.

SAN MAURO MARTIN, I. et al. Doble efecto en hombres frente a mujeres de la ingesta de antibióticos y la obesidad: una muestra de 29.904 sujetos españoles. **Nutr. Hosp.**, Madrid, v. 33, n. 4, p. 842-847, agosto 2016.

SANTOS, L. A. A MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA IMUNOLÓGICO. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 2, 2018.

SCHMIDT, L. et al. OBESIDADE E SUA RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, v. 6, n. 2, 2017.

SERDOURA, S. V. Microbiota intestinal e obesidade.2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, 2017.

SILVA-JUNIOR, V. L. da et al. Obesity and gut microbiota-what do we know so far?. **MedicalExpress**, v. 4, n. 4, 2017.

SHI, N. et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. **Military Medical Research**, v. 4, n. 1, p. 14, 2017.

STARK, C. M. et al. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. **Gut**, v. 68, n. 1, p. 62-69, 2019.

VIEIRA, N. da S. et al. O USO ABUSIVO DE ANTIBIÓTICOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO. **Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem**, [S.l.], v. 4, n. 2, jun. 2019.

WANDERLEY FILHO, P. A. D.; FERREIRA, A. M. V. Antibióticos nas Fases Iniciais da Vida: Um Precursor da Obesidade Infantil. **Revista Portal: Saúde e Sociedade**, v. 4, n. 1, p. 1028-1054, 2019.

WANG, Y. et al. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. **Science**, v. 357, n. 6354, p. 912-916, 2017.

YASSOUR, M. et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. **Science translational medicine**, v. 8, n. 343, p. 343ra81-343ra81, 2016.

ZHANG, M. et al. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 18, n. 1, p. 18, 2019.

ZORZO, R. A. Impacto do microbioma intestinal no eixo cérebro-intestino. **International Journal of Nutrology**, v. 10, n. S 01, p. S298-S305, 2017.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela oportunidade e discernimento para concluir mais esta etapa da minha vida, me dando capacidade e sabedoria para poder me doar ao máximo a este curso. Agradeço ainda à minha família, por me ajudarem e apoiarem minha escolha e esforços; ao meu namorado, Rafael Machado, por toda paciência e ajuda durante este tempo; e aos amigos pelos incentivos e palavras de força. Por fim, agradeço a todos os docentes por compartilharem conosco tudo aquilo que sabem.