

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 16/12/2025.

**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

**Terapia personalizada com consórcio de
bactérias fecais para o tratamento da
obesidade**

Jaqueline Cristina Galiardo

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Alimentos e Nutrição para obtenção
do título de Mestre em Alimentos e
Nutrição.

Área de concentração: Ciências
Nutricionais

Orientador(a): Profa. Dra. Daniela
Cardoso Umbelino Cavallini

Araraquara
2022

Terapia personalizada com consórcio de bactérias fecais para o tratamento da obesidade

Jaqueline Cristina Galiardo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Área de concentração: Ciências Nutricionais

Orientador(a): Profa. Dra. Daniela Cardoso Umbelino Cavallini

Araraquara
2022

G156t

Galiardo, Jaqueline Cristina.

Terapia personalizada com consórcio de bactérias fecais para o tratamento da obesidade / Jaqueline Cristina Galiardo. – Araraquara: [S.n.], 2022.
98 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos, Nutrição e Engenharia de alimentos. Área de Concentração em Ciências Nutricionais.

Orientadora: Daniela Cardoso Umbelino Cavallini.

1. Obesidade. 2. Probiótico personalizado. 3. Microbiota intestinal. 4. Antibiótico. 5. Transplante de microbiota fecal. I. Cavallini, Daniela Cardoso Umbelino, orient. II. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Terapia personalizada com consórcio de bactérias fecais para o tratamento da obesidade

AUTORA: JAQUELINE CRISTINA GALIARDO

ORIENTADORA: DANIELA CARDOSO UMBELINO CAVALLINI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Alimentos e Nutrição, área: Ciências Nutricionais pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. DANIELA CARDOSO UMBELINO CAVALLINI (Participação Virtual)
Departamento de Análises Clínicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP Araraquara

Profa. Dra. RAQUEL BEDANI (Participação Virtual)
Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

Dra. LARISSA SBAGLIA CELIBERTO (Participação Virtual)
University of British Columbia

Araraquara, 16 de dezembro de 2022

À Deus, por ser meu verdadeiro amigo, e sempre guiar meus passos.

Aos meus pais Luis Carlos e Sheila, por todo carinho, apoio, paciência e por sempre estarem ao meu lado, nunca medindo esforços para tanto.

A minha irmã Hillary por iluminar meus dias, ser minha companheira e minha maior motivação.

Ao Gabriel, por todo companheirismo, compreensão e amor. Sua ajuda foi fundamental durante toda a realização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa de pesquisa, sob o processo nº 2019/139420.

À minha orientadora Profa. Dra. Daniela Cardoso Umbelino Cavallini, pela confiança, paciência, ensinamentos e incentivo durante todas as etapas da pesquisa.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Araraquara; pela oportunidade de realizar o curso de pós-graduação para obtenção do título de Mestre.

Ao Adriano Ferreira Luiz, Josiane Márcia Maria Canaan e Roseli Aparecida Pinto; por todos os ensinamentos, contribuições e amizade durante as atividades desenvolvidas no Laboratório de Pesquisa em Probióticos (Departamento de Ciências Biológicas) da UNESP, FCF, Araraquara.

Aos companheiros de laboratório, Amanda Ascanio, Eliane Vale da Silva, Maria Jara Montibeller e Yago Bianchi Peres; pela amizade e colaboração durante o desenvolvimento da pesquisa.

À Profa. Dra. Amanda Martins Baviera e a discente Ingrid Delbone Figueiredo, do Departamento de Análises Clínicas da UNESP, FCF, Araraquara; pelo auxílio nas análises bioquímicas.

À Profa. Dra. Alexandra Ivo de Medeiros e ao discente Breno Vilas Boas Raimundo, do Departamento de Ciências Biológicas da UNESP, FCF, Araraquara; pelo auxílio nas análises imunológicas.

Ao Prof. Dr. Luís Carlos Spolidorio e ao técnico José Antônio Zuanon do Departamento de Fisiologia e Patologia da UNESP, Faculdade de Odontologia, Araraquara; pelos ensinamentos e orientações nas análises histológicas.

Ao Celso Luiz Borsato (Biotério Central - UNESP, FCF, Araraquara) e a veterinária Gabriela Maria Ferreira de Campos, pela ajuda e ensinamentos.

À Camila Cesario Fernandes Sartini do Departamento de Biotecnologia Agropecuária e Ambiental do Laboratório Multiusuário Centralizado para Sequenciamento de DNA em Larga Escala e Análise de Expressão Gênica para sequenciamento de DNA da UNESP, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Jaboticabal; por colaborar com as análises de sequenciamento de DNA.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

A ingestão de probióticos tem sido utilizada para modificar de forma benéfica a microbiota intestinal de indivíduos portadores de algumas doenças crônicas. Entretanto, essa abordagem apresenta resultados discrepantes e limitações, relacionados à resiliência da microbiota intestinal e à individualidade genética do paciente, que parecem interferir na efetividade dos probióticos. **Objetivo:** avaliar o efeito da terapia personalizada com consórcio de bactérias fecais na redução do risco da obesidade e suas consequências em modelo animal. **Métodos:** as cepas para o tratamento personalizado foram previamente isoladas de material fecal de crianças e armazenadas em um banco de células. O estudo foi conduzido com camundongos Swiss, livres de patógenos específicos, distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: Controle (C) (n=10), Obeso (OB) (n=10), Obeso + Probiótico Personalizado (OPP) (n=15), Obeso + Cepas Compartilhadas (OCC) (n=13). Inicialmente, os animais receberam um coquetel de antibióticos para depletar a microbiota intestinal e, posteriormente, foram recolonizados com a microbiota fecal dos doadores das cepas personalizadas, via transplante de microbiota fecal. A obesidade foi induzida por dieta hiperlipídica e o estudo teve duração de 120 dias. As cepas previamente isoladas e armazenadas no banco de células foram utilizadas para o tratamento dos animais dos grupos OPP e OCC (8 log UFC/dia), a partir do T85. A evolução da obesidade foi avaliada pela variação ponderal, coeficiente de eficácia alimentar, perfil lipídico e de citocinas, área e diâmetro dos adipócitos e análise da composição da microbiota fecal. **Resultados:** A depleção da microbiota intestinal causou perda de peso acentuada ($p < 0,05$) e o transplante de microbiota fecal foi capaz de reverter o quadro de emagrecimento, levando à recuperação do peso corporal ($p > 0,05$). A partir da sétima semana do estudo (T71), os animais induzidos à obesidade exibiram ganho de peso superior ao do controle, alimentado com dieta convencional e os animais que receberam as cepas personalizadas (OPP) apresentaram variação ponderal semelhante ao do controle (C) na terceira semana de tratamento (T99 e T106). A ingestão das cepas personalizadas também melhorou o perfil lipídico dos animais, que exibiram níveis de não HDLc semelhantes aos dos animais não induzidos à obesidade ($p > 0,05$). A análise histológica evidenciou que o tratamento com as cepas personalizadas minimizou o aumento da área e diâmetro dos adipócitos ($p < 0,05$), reestabeleceu o equilíbrio entre os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e aumentou a proporção de *Akkermansia* spp. **Conclusão:** A recolonização da microbiota intestinal com o uso do transplante de microbiota fecal reverteu a disbiose intestinal, o prolapso retal e a perda de peso observada após o uso de antibióticos. A administração das cepas personalizadas durante cinco semanas sugeriu efeito benéfico no controle do ganho de peso na terceira semana de tratamento e melhorou o perfil lipídico dos animais. Além disso, o tratamento personalizado foi capaz de modular benéficamente a microbiota intestinal e minimizar a hipertrofia do tecido adiposo branco epididimal, sinalizando para seu potencial uso no controle da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Probiótico personalizado; Microbiota intestinal; Antibiótico; Transplante de microbiota fecal.

ABSTRACT

The intake of probiotics has been used to beneficially modify the intestinal microbiota of individuals with some chronic diseases. However, this approach presents discrepant results and limitations, related to the resilience of the intestinal microbiota and the genetic individuality of the patient, which seem to interfere in the effectiveness of probiotics. **Aim:** evaluate the effect of personalized therapy with fecal bacteria consortium in reducing the risk of obesity and its consequences in animal model. **Methods:** the strains for personalized treatment were previously isolated from children's fecal material and stored in a cell bank. The study was conducted with Swiss mice, specific pathogen free, randomly distributed into four groups: Control (C) (n=10); Obese (OB) (n=10); Obese + Personalized Probiotic (OPP) (n=15), Obese + Shared Strains (OCC) (n=13). Initially, the animals received a cocktail of antibiotics to deplete the intestinal microbiota and were subsequently recolonized with the donor fecal microbiota of the customized strains, via fecal microbiota transplantation. Obesity was induced by a high-fat diet and the study lasted 120 days. The strains previously isolated and stored in the cell bank were used for the treatment of animals from groups OPP and OCC (8 log CFU/day), from T85. The evolution of obesity was evaluated by weight variation, coefficient of food efficacy, lipid and cytokine profile, area and diameter of adipocytes and analysis of fecal microbiota composition. **Results:** The depletion of the intestinal microbiota caused marked weight loss ($p < 0.05$) and fecal microbiota transplantation was able to reverse the weight loss, leading to recovery of body weight ($p > 0.05$). From the seventh week of the study (T71), the animals induced to obesity exhibited weight gain higher than the control, fed with conventional diet and the animals that received the personalized strains (OPP) presented weight variation similar to the control (C) in the third week of treatment (T99 and T106). The intake of the personalized strains also improved the lipid profile of the animals, which exhibited non-HDLc levels similar to those animals not induced to obesity ($p > 0.05$). Histological analysis showed that treatment with customized strains minimized the increase in adipocytes area and diameter ($p < 0.05$), reestablished the balance between *Firmicutes* and *Bacteroidetes* and increased the proportion of *Akkermansia* spp. **Conclusion:** The recolonization of the intestinal microbiota with the use of fecal microbiota transplantation reversed intestinal dysbiosis, rectal prolapse and weight loss observed after antibiotic use. The administration of customized strains for five weeks suggested a beneficial effect on weight gain control in the third week of treatment and improved the lipid profile of the animals. In addition, the personalized treatment was able to beneficially modulate the intestinal microbiota and minimize hypertrophy of epididymal white adipose tissue, signaling its potential use in the control of obesity.

Keywords: Obesity; Personalized probiotic; Intestinal microbiota; Antibiotic; Fecal microbiota transplant.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
ANOVA	Análise de variância
ATB	Antibióticos
C	Controle
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CPPA	Centro de Pesquisa e Produção de Animais
CT	Colesterol total
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSS	<i>Dextran Sulfato de Sódio</i>
EA	Eficiência alimentar
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α
FCF	Faculdade de Ciências Farmacêuticas
F	Forward
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HDLc	HDL colesterol
IBTEC	Instituto de Biotecnologia
IL-1β	Interleucina-1 β
IL-10	Interleucina-10
LPS	Lipopolissacarídeo
OB	Obeso
OCC	Obeso + Cepas Compartilhadas
OPP	Obeso + Probiótico Personalizado
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PF	Peso final
PI	Peso inicial
QIIME	<i>Quantitative Insights Into Microbial Ecology</i>
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
R	<i>Reverse</i>
rRNA	RNA ribossomal
SPF	<i>Specific Pathogen Free</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
T	Tempo em dias
TG	Triglicerídeos
TGF-β	Tator de crescimento transformador- β
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
VET	Valor energético total
www	<i>World Wide Web</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

log	logaritmo
Kg/m²	quilograma por metro quadrado
%	percentual
mg/mL	miligrama por mililitro
μL/g	microlitro por grama
μL	microlitro
g	grama
mL	mililitro
mm	milímetro
g	força gravitacional
min	minuto
C	celsius
g/Kcal	grama por quilocaloria
Kcal/g	quilocaloria por grama
mg	miligrama
mg/kg	miligrama por quilograma
h	hora
GL	Gay-Lussac
g/g	grama por grama
mg/dL	miligrama por decilitro
μm²	micrómetro quadrado
μm	micrómetro
pg/mg de tecido	picograma por miligrama de tecido

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Composição nutricional da dieta hiperlipídica oferecida aos animais em estudo, para indução da obesidade.	38
Tabela 2. Pools de cepas utilizadas no tratamento oferecido aos animais dos grupos OPP (tratamento personalizado).	40
Tabela 3. Pools de cepas utilizadas no tratamento oferecido aos animais dos grupos OCC (tratamento não personalizado).	41
Tabela 4. Consumo alimentar e CEA durante o protocolo de indução da obesidade.	55
Tabela 5. Glicemia de jejum (T85 e T120) (mg/dL) dos animais dos diferentes grupos experimentais.	56
Tabela 6. Níveis de lipídeos plasmáticos (mg/dL) dos animais dos diferentes grupos experimentais.	59
Tabela 7. Peso total do tecido adiposo epididimal e retroperitoneal dos diferentes grupos experimentais.	61
Tabela 8. Área e diâmetro do tecido adiposo epididimal dos diferentes grupos experimentais.	63

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema do protocolo experimental para o estudo da obesidade.	35
Figura 2. Variação ponderal dos animais dos diferentes grupos experimentais, durante as etapas de depleção da microbiota intestinal e recolonização por TMF.	49
Figura 3. Imagem macroscópica dos animais após a depleção da microbiota intestinal pela administração do coquetel de ATB.	51
Figura 4. Variação ponderal dos animais dos diferentes grupos experimentais, durante o protocolo de indução da obesidade.	52
Figura 5. Imagem da região intra-abdominal dos animais dos diferentes grupos experimentais.	61
Figura 6. Fotomicrografia do tecido adiposo epididimal dos diferentes grupos experimentais.	64
Figura 7. Concentração de citocinas do tecido adiposo retroperitoneal dos diferentes grupos experimentais.	67
Figura 8. Abundância relativa dos filos em relação às bactérias totais presentes nas fezes dos animais dos diferentes grupos experimentais.	75
Figura 9. Abundância relativa dos gêneros em relação às bactérias totais presentes nas fezes dos animais dos diferentes grupos experimentais.	76

Sumário

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.1 <i>Obesidade</i>	22
2.2 <i>Estratégias para modulação da microbiota intestinal</i>	25
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 <i>Objetivo Geral</i>	31
3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	31
4 MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 <i>Material</i>	32
4.2 <i>Coleta de amostras fecais das crianças para o TMF e isolamento das cepas potencialmente probióticas</i>	32
4.3 <i>Animais</i>	32
4.4 <i>Protocolo experimental</i>	34
4.4.1 <i>Depleção da microbiota intestinal pela administração de ATB.....</i>	36
4.4.2 <i>Recolonização da microbiota intestinal pela administração do TMF ...</i>	36
4.4.3 <i>Indução da obesidade</i>	37
4.4.4 <i>Tratamentos Personalizado e Cepas Compartilhadas</i>	38
5 COLETA DE AMOSTRAS E EUTANÁSIA.....	42
5.1 <i>Métodos</i>	43
5.1.1 <i>Variação ponderal</i>	43
5.1.2 <i>Determinação do coeficiente de eficácia alimentar (CEA)</i>	43
5.1.3 <i>Glicemia de jejum.....</i>	44
5.1.4 <i>Determinação de CT e frações</i>	44
5.1.5 <i>Análise histológica da gordura intra-abdominal.....</i>	44
5.1.6 <i>Determinação de citocinas</i>	45
5.1.7 <i>Determinação da composição da microbiota fecal</i>	45
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS.....	46
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
7.1 <i>Depleção e recolonização da microbiota intestinal</i>	47
7.2 <i>Indução da Obesidade e Administração dos Tratamentos.....</i>	52
7.3 <i>Consumo alimentar e CEA.....</i>	54

<i>7.4 Glicemia de jejum.....</i>	<i>56</i>
<i>7.5 Determinação de CT e frações</i>	<i>57</i>
<i>7.6 Avaliação do tecido adiposo.....</i>	<i>60</i>
<i>7.7 Determinação de citocinas</i>	<i>66</i>
<i>7.8 Determinação da composição da microbiota fecal</i>	<i>69</i>
8 CONCLUSÃO	77
REFERÊNCIAS	78
Anexos	93

1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal “é uma comunidade de microrganismos que se desenvolve sob influências genéticas, ambientais, dietéticas e de doenças” estando envolvida em diferentes enfermidades (TAPPENDEN, 2018). Seu desenvolvimento e colonização são iniciados principalmente no parto, pois ao nascer, a criança tem seu primeiro contato com os microrganismos do meio exterior, que influenciarão na composição da microbiota intestinal infantil (MILANI et al., 2017). A forma de nascimento é um fator importante, pois, crianças que nascem de parto cesariano apresentam uma microbiota intestinal menos diversificada e estão mais propensas a desenvolverem obesidade e infecções respiratórias, em comparação àquelas que nascem de parto normal (MURATA et al., 2020).

Apesar da microbiota ser considerada resiliente, hábitos alimentares, estilo de vida e fatores genéticos estão envolvidos na variação da sua composição e funcionalidade. Ao longo da vida, inúmeros fatores podem interferir na composição da microbiota intestinal, incluindo estresse, ingestão frequente de bebidas alcoólicas, tabagismo, uso de medicamentos, local de moradia e poluentes atmosféricos (REDONDO-USEROS et al., 2020).

A microbiota intestinal é responsável pela regulação de diversos processos metabólicos e age de forma individualizada frente às mudanças dos hábitos alimentares e estilo de vida, além de possuir inerentes relações e associações com o desenvolvimento da obesidade, dislipidemia, acúmulo de gordura em tecido não adiposo (gordura ectópica), doença hepática

gordurosa não alcoólica e aterosclerose (JONSSON; BÄCKHED, 2017; CUEVAS-SIERRA et al., 2019; SCHOELER; CAESAR, 2019).

A obesidade é uma doença metabólica multifatorial, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) “como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que afeta a saúde humana” (WHO, 2021). Ademais, dietas com teores elevados de carboidratos simples e lipídios, que favorecem o ganho de peso, também afetam a composição da microbiota intestinal, deixando-a com menores proporções de *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Akkermansia* spp. e maiores de *Firmicutes*, *Prevotella* spp. e *Methanobrevibacter* spp. (AMABEBE et al., 2020).

Dentre as estratégias utilizadas para modular a microbiota intestinal, e auxiliar no tratamento de doenças relacionadas à disbiose estão o uso de antibiótico (ATB), o transplante de microbiota fecal (TMF) e probióticos (ROHLKE; SURAWICZ; STOLLMAN, 2010; PAMER, 2014; BOULANGÉ et al., 2016; RAMIREZ, 2017). Tratamentos realizados com ATB podem auxiliar na modulação da microbiota intestinal, mas também podem causar resistência antimicrobiana e disbiose, por isso devem ser utilizados com cautela (RIZZATTI; IANIRO; GASBARRINI, 2018). Outra estratégia utilizada na modulação da microbiota intestinal é o TMF, que consiste em transferir as fezes de um doador saudável para outro indivíduo, portador de alguma doença (CAMMAROTA et al., 2017). Esta técnica gera questionamentos por ser invasiva, pela possibilidade de alteração metabólica; transmissão de infecções ocultas e, principalmente, pela possibilidade de inoculação de

bactérias patogênicas ou resistentes a ATB no receptor (VRIEZE et al., 2013; XIAO et al., 2018; DEFILIPP et al., 2019).

Os probióticos vêm sendo cada vez mais utilizados com o objetivo de modular a microbiota intestinal, em função dos seus efeitos benéficos e segurança (KIM et al., 2019). Entretanto, o efeito dos probióticos são muitas vezes inconsistentes, com alguns pacientes respondendo de forma satisfatória e outros não. Esse efeito pode ser atribuído à resiliência da microbiota e a fatores genéticos que interferem na forma como o organismo responde ao probiótico. Alguns artigos de revisão têm mostrado que a compreensão das funções e composição do que seria um “microbioma saudável” possibilitaria o reconhecimento de cepas e espécies adaptáveis para finalidades específicas, sendo que as mesmas poderão ser utilizadas de forma personalizada, para auxiliar no tratamento de diferentes doenças (ZHANG; WANG; CHEN, 2019; RUAN et al., 2020).

É complexo definir o que seria um “microbioma saudável” e é compreensível que não exista um único padrão para essa comunidade, pois sua composição está diretamente ligada à alimentação, idade, fatores genéticos, ambientais e uso de medicamentos. Outros dados que ainda não são completamente conhecidos e são imprescindíveis para essa definição, se referem à composição e caracterização de todos os microrganismos presentes na microbiota intestinal, incluindo vírus, bacteriófagos, fungos e archaea, e as suas relações com o estado de saúde (SHANAHAN; GHOSH; O'TOOLE, 2021), devido a essas circunstâncias a realização de estudos envolvendo terapias personalizadas é tão relevante.

Considerando o exposto, nosso grupo de pesquisa vem executando estudos voltados à terapia personalizada com cepas potencialmente probióticas, buscando a modulação da microbiota intestinal e controle de doenças relacionadas à disbiose. O objetivo do tratamento personalizado é isolar cepas potencialmente probióticas da microbiota intestinal dos indivíduos saudáveis, e armazená-las em um banco de células, para posteriormente serem utilizadas na prevenção e/ou tratamento de doenças que o próprio doador eventualmente manifeste. Em um estudo realizado por Celiberto et al. (2018) foi constatado que a terapia personalizada com probióticos reduz os sintomas e alterações histológicas do cólon em modelo animal de colite induzida por *Dextran Sulfato de Sódio* (DSS), quando comparados aos probióticos comerciais. Esta abordagem ainda não foi testada em outros modelos de doenças associadas à disbiose, como a obesidade.

Em virtude dos fatos mencionados, a hipótese do estudo é que o tratamento personalizado apresentará maior efetividade na redução do risco e controle da obesidade, já que tem potencial para modular a microbiota intestinal, um fator envolvido na gênese da doença, sem inserir microrganismos exógenos ao paciente.

8 CONCLUSÃO

O protocolo de depleção da microbiota intestinal com o uso de coquetel de ATB mostrou-se agressivo e a recolonização com o uso de TMF reverteu o prolapso retal e a perda de peso observada nos camundongos, confirmando a importância da microbiota intestinal na manutenção da saúde. O ganho de peso durante o protocolo foi satisfatório e coerente com o tipo de dieta utilizada e os animais que receberam a DHL exibiram CEA superior ao dos animais alimentados com dieta convencional. A administração das cepas personalizadas durante cinco semanas sugeriu efeito benéfico no controle do ganho de peso dos animais na terceira semana de tratamento e melhorou os níveis séricos de não HDLc. Além disso, as cepas potencialmente probióticas foram capazes de reduzir significativamente a área e o diâmetro do tecido adiposo branco epididimal e controlar o aumento na proporção *Firmicutes: Bacteroidetes*, exibindo resultados superiores aos das cepas compartilhadas. Os resultados obtidos sinalizam que o uso da terapia personalizada pode auxiliar no controle da obesidade, com efeitos mais pronunciados que as demais cepas potencialmente probióticas.

REFERÊNCIAS

- AL-ASSAL, K. et al. Gut microbiota and obesity. **Clinical Nutrition Experimental**, v. 20, n. 3, p. 60–4, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2018.03.001>
- AMABEBE, E. et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. **British Journal of Nutrition**, v. 123, n. 10, p. 1127–1137, 2020. DOI: [10.1017/S0007114520000380](https://doi.org/10.1017/S0007114520000380)
- ARMOUGOM, F. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. **PLoS ONE**, v. 4, n. 9, p. 1–8, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007125>
- ARUMUGAM, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- ASSUNÇÃO, S. N. F. et al. Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 3, p. 268–272, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.06.008>
- AZAD, M. A. K. et al. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. **BioMed Research International**, p. 1–8, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9478630>
- BARBUTI, R. C. et al. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in gastrointestinal and liver diseases: Proceedings of a joint meeting of the Brazilian Society of Hepatology (SBH), Brazilian Nucleus for the Study of *Helicobacter pylori* and Microbiota (NBEHPM), and Brazilian Federation of Gastroenterology (FBG). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 4, p. 381–398, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-72>
- BIBBÒ, S. et al. Fecal microbiota transplantation: screening and selection to choose the optimal donor. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1–14, 2020. DOI: [10.3390/jcm9061757](https://doi.org/10.3390/jcm9061757)
- BILINSKI, J. et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 3, p. 364–370, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix252>
- BOULANGÉ, C. L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. **Genome Medicine**, v. 8, n. 42, p. 1–12, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>

BROWNLOW, B. S., et al. The role of motor activity in diet-induced obesity in C57BL/6J mice. **Physiology & Behavior**, v. 60, n. 1, p. 37–41, 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02210-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02210-4)

CAMMAROTA, G. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 569–80, 2017. DOI: [10.1136/gutjnl-2016-313017](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017)

CANANI, R. B. et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p. 1519–1528, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i12.1519>

CANCELLO, R. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. **Diabetes**, v. 54, n. 8, p. 2277–2286, 2005. DOI: [10.2337/diabetes.54.8.2277](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2277)

CANFORA, E. E. et al. Supplementation of diet with galacto-oligosaccharides increases Bifidobacteria, but not insulin sensitivity, in obese prediabetic individuals. **Gastroenterology**, v. 153, n. 1, p. 7–97, 2017. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.03.051](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.051)

CANI, P. D. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. **Gut**, v. 58, n. 8, p. 1091–1103, 2009. DOI: [10.1136/gut.2008.165886](https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886)

CANO, P. G. et al. *Bifidobacterium* CECT 7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat diet-fed mice. **Obesity Biology and Integrated Physiology**, v. 21, n. 11, p. 2310–2321, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20330>

CARDING, S. et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. **Microbial Ecology in Health and Disease**, v. 26, p. 1–9, 2015. DOI: [10.3402/mehd.v26.26191](https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191)

CARICILLI, A. M. et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in tlr 2 knockout mice. *PLoS Biol.*, v. 14, n. 5, p. 1, 2016. Retraction of: CARICILLI, A. M. et al. In: **PLoS Biology**, v. 9, n. 12, p. 1–21, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001212>

CARMAN, R. J. et al. In Vivo Selection of rifamycin-resistant *clostridium difficile* during rifaximin therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 11, p. 6019–20, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00974-12>

CELIBERTO, L. S. et al. Isolation and characterization of potentially probiotic bacterial strains from mice: proof of concept for personalized

probiotics. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1–21, 2018. DOI: 10.3390/nu10111684

CHEN, W. et al. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. **Clinica Chimica Acta**, v. 507, p. 236–241, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.037>

CHOI, B. R. et al. Papel dos simbióticos contendo d -alulose na alteração da gordura corporal e lipídios hepáticos em camundongos obesos induzidos por dieta. **Nutrientes**, v. 10, n. 11, p. 1–14, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10111797>

COSTEA, P. I. et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. **Nature Microbiology**. v. 3, n. 1, p. 8–16, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>

CROVESY, L.; MASTERSON, D.; ROSADO, E. L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. **European journal of clinical nutrition**, v. 74, n. 9, p. 1251-1262, 2020. DOI: 10.1038/s41430-020-0607-6

CUEVAS-SIERRA, A. et al. Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. 9, p. S17–S30, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>

DEFILIPP, Z. et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 21, p. 2043–2050, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437

DINH, A. et al. Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. **Journal Hospital Infections**, v. 99, n. 4, p. 481–486, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.02.018>

ERMOLENKO, E. et al. Consortium of indigenous fecal bacteria in the treatment of metabolic syndrome. **Microorganisms**, v. 10, n. 8, p. 1574, 2022. DOI: 10.3390/microorganismos10081574

FANG, W. et al. Supplementation with sodium butyrate modulates the composition of the gut microbiota and ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice. **The Journal of Nutrition**, v. 149, n. 5, p. 747–754, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy324>

FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. (2002). **Report of a Joint FAO/WHO...**; Ontario, Canada. April 30, May 1.

<http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
>

FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalence of obesity and associated factors in the Brazilian population: a study of data from the 2013 National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. 1–14, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190024>

FODOR, A. A. et al. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. **Gut Microbes**, v. 10, n. 1, p. 22–33, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1460013>

FU, X. et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, p. 130–152, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1542587>

GARCIA, M. L. Retroperitoneal adipose tissue denervation improves cardiometabolic and autonomic dysfunction in a high fat diet model. **Life Sciences**, v. 283, p. 1–7, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119841>

GIROTTI, E.; ANDRADE, S.M.; CABRERA, M.A.S. Prevalência de obesidade abdominal em hipertensos cadastrados em uma Unidade de Saúde da Família. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 6, p. 754–62, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000049>

GOULDING, D. R. et al. Comparative efficacy of two types of antibiotic mixtures in gut flora depletion in female C57BL/6 mice. **Comparative Medicine**, v. 71, n. 3, p. 203–209, 2021. DOI: 10.30802/AALAS-CM-21-000023

GORVITOVSKAIA, A.; HOLME, S. P.; HUSE, S. M. Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. **Microbiome**, v. 4, n. 15, p. 3–12, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0160-7>

GUO, J.; JOU, W.; GAVRILOVA, O.; HALL, K. D. Persistent diet-induced obesity in male C57BL/6 mice resulting from temporary obesogenic diets. **PloS One**, v. 4, n. 4, p. 1–9, 2009.

HAMILTON, M. et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* Infection. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 5, p. 761–767, 2012. DOI: 10.1038/ajg.2011.482

HERLEMANN, D. P. et al. Transitions in bacterial communities along the 2000 km salinity gradient of the Baltic Sea. **The ISME Journal**, v. 5, n. 10, p. 1571-9, 2011. DOI: 10.1038/ismej.2011.41

HILL, A. A.; REID BOLUS, W.; HASTY, A. H. A Decade of Progress in Adipose Tissue Macrophage Biology. **Immunological Reviews**, v. 262, n. 1, p. 134–152, 2014. DOI: 10.1111/imr.12216

HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, p. 506–514, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

HINTZE, K. J. et al. Broad scope method for creating humanized animal models for animal health and disease research through antibiotic treatment and human fecal transfer. **Gut Microbes**, v. 5, n. 2, p. 183–91, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4161/gmic.28403>

HO, Y. H. et al. Daily intake of probiotics with high IFN- γ /IL-10 ratio increases the cytotoxicity of human natural killer cells: A personalized probiotic approach. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/721505>

JANDHYALA, S. M. et al. Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 29, p. 8787-803, 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787

JO, J. et al. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. **PLoS computational biology**, v. 5, n. 3, p. e1000324, 2009.

JONSSON, A. L.; BÄCKHED, F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 2, p. 79–87, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.183>

JUNG-PIL, S. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. **Korean Journal of Family Medicine**, v. 34, n. 2, p. 80–89, 2013. DOI: 10.4082/kjfm.2013.34.2.80

KANG, Y. et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability. **Pharmacological Research**, v. 175, p. 1–20, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106020>

KADOOKA, Y. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. **British Journal of Nutrition**. v. 110, n. 9, p. 1696–1703, 2013. DOI: 10.1017/S0007114513001037

KENNEDY, E. A.; KING, K. Y.; BALDRIDGE, M. T. Mouse microbiota models: comparing germ-free mice and antibiotics treatment as tools for modifying gut bacteria. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 1–16, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01534>

KIM, S. K. et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 29, n. 9, p. 1335–1340, 2019. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>

KLINDWORTH, A. et al. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. 1, p. 1–11, 2013. DOI: [10.1093/nar/gks808](https://doi.org/10.1093/nar/gks808)

KLEINERT, M. et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 3, p. 140–142, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>

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. 2237–2260, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7042237>

KOLIADA, A. et al. Association between body mass index and *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio in an adult Ukrainian population. **BMC Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 1–6, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>

KOTHARY, V. et al. Rifaximin resistance in escherichia coli associated with inflammatory bowel disease correlates with prior rifaximin use, mutations in *rpoB*, and Activity of Phe-Arg- β -Naphthylamide-Inhibitable efflux pumps. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 2, p. 811–7, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02163-12>

KOTZBECK, P. et al. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation[S]. **Journal of Lipid Research**, v. 59, n. 5, p. 784–794, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M079665>

KRAJMALNIK-BROWN, R. et al. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 2, p. 201–14, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533611436116>

LAGIER, J. C. et al. Faecal microbiota transplantation for stool decolonization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Journal Hospital Infection**, v. 90, n. 2, p. 173–4, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.02.013>

LANE, T. E.; WU-HSIEH, B. A.; HOWARD, D. H. Gamma interferon cooperates with lipopolysaccharide to activate mouse splenic macrophages to an antihistoplasma state. **Infection and Immunity**, v. 61, n. 4, p. 1468-1473, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.61.4.1468-1473.1993>

LENGFELDER, I. et al. Complex bacterial consortia reprogram the colitogenic activity of *Enterococcus faecalis* in a gnotobiotic mouse model of chronic, immune-mediated colitis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 1420, p. 1–18, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01420>

LE ROY, T. et al. *Dysosmobacter welbionis* is a newly isolated human commensal bacterium preventing diet- induced obesity and metabolic disorders in mice. **Gut microbiota**, v. 71, p. 534–543, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323778>

LI, J. et al. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. **Experimental Animals**, v. 69, n. 3, p. 326–335, 2020. DOI: 10.1538/expanim.19-0148.

LI, Z. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. **Gut**, v. 67, n. 7, p. 1269–1279, 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314050

LIM, J. J. et al. *Lactiplantibacillus plantarum* K8-based paraprobiotics prevents obesity and obesity-induced inflammatory responses in high fat diet-fed mice. **Food Research International**, v. 155, p. 1–10, 2022. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.111066.

LUKOVAC, S. et al. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. **mBio - ASM Journals - American Society for Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 1–10, 2014. DOI: 10.1128/mBio.01438-14

MCDONALD, D. et al. An improved greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea. **The ISME Journal**, v. 6, n. 3, p. 610–8, 2012. DOI: 10.1038/ismej.2011.139

MA, P. et al. Gut microbiota depletion by antibiotics ameliorates somatic neuropathic pain induced by nerve injury, chemotherapy, and diabetes in mice. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 169, p. 1–18, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02523-w>

MANG, G. M. et al. A neuron-specific deletion of the MicroRNA-processing enzyme dicer induces severe but transient obesity in mice. **PLoS One**, v. 10, n. 1, p. 1–18, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116760>

MANICHANH, C. et al. Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. **Genome Research**, v. 20, n. 10 p 1411-1419, 2010. DOI: 10.1101/gr.107987.110

MARCHESIN, J. C. et al. A soy-based probiotic drink modulates the microbiota and reduces body weight gain in diet-induced obese mice. **Journal of Functional Foods**, v. 48, p. 302-313, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.07.010>

MARTINEZ-FERNANDEZ, L. et al. Maresin 1 improves insulin sensitivity and attenuates adipose tissue inflammation in ob/ob and diet-induced obese mice. **The FASEB Journal**, v. 31, n. 5, p. 2135-2145, 2017. DOI: 10.1096/fj.201600859R

MAZIER, W. et al. A New Strain of *Christensenella minuta* as a Potential Biotherapy for Obesity and Associated Metabolic Diseases. **Cell**, v. 10, n. 4, p. 1–17, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10040823>

MILANI, C. et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 81, n. 4, p. 1–67, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>

MILLION, M. et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 6, p. 817–825, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.153>

MINAMI, J. et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomised controlled trial. **Journal of Nutrition Science**, v. 4, n. e17, p. 1–7, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1017/jns.2015.5>

MONTSERRAT-DE LA PAZ, S. Nutritional modulation of leptin expression and leptin action in obesity and obesity-associated complications. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 89, p. 1–8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108561>

MORAES, A. C. F. et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 4, p. 317-27, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002940>

MOURA E DIAS, M. et al. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 13, n. 32, p. 1–14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00647-2>

MURATA, C. et al. Delivery mode-associated gut microbiota in the first 3 months of life in a country with high obesity rates: A descriptive study.

Medicine, v. 99, n. 40, p. 1–10, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022442>

MUSSI, R. F. F.; PETRÓSKI, E. L. Predictive capacity of obesity indicators for metabolic syndrome in adult quilombolas (Inhabitants of black communities). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 7, p. 2471–2480, 2019.

DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018247.19032017>

MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: The hygiene hypothesis expanded? **Diabetes Care**, v. 33, n.

10, p. 2277–2284, 2010. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-0556>

NICOLUCCI, A. C. et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity.

Gastroenterology, v. 153, n. 3, p. 711–722, 2017. DOI:

[10.1053/j.gastro.2017.05.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.055)

OTTMAN, N. et al. Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 31, n. 6, p. 637-642, 2017. DOI:

[10.1016/j.bpg.2017.10.001](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.001)

PAHLAVANI, M. et al. Regulation and Functions of the Renin-Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue. **Comprehensive Physiology**, v. 7, n. 4, p. 1137–1150, 2017. DOI: [10.1002/cphy.c160031](https://doi.org/10.1002/cphy.c160031).

PAMER, E. G. Fecal microbiota transplantation: Effectiveness, complexities, and lingering concerns. **Mucosal Immunology**, v. 7, n. 2, p.

210–214, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2013.117>

PARK, D. Y. et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. **PLOS ONE**, v. 8, p. 1–

12, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059470>

PARK, J. E.; OH, S. H.; CHA, Y. S. *Lactobacillus brevis* OPK-3 from kimchi prevents obesity and modulates the expression of adipogenic and pro-inflammatory genes in adipose tissue of diet-induced obese mice.

Nutrients, v. 12, n. 3, p. 1–15, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.3390/nu12030604>

PARLEE, S. D. et al. Quantifying size and number of adipocytes in adipose tissue. **Methods in Enzymology**, v. 537, p. 93–122, 2014. DOI:

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411619-1.00006-9>

PEREIRA, D. I.; MCCARTNEY, A. L.; GIBSON, G. R. An in vitro study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing *Lactobacillus fermentum* strain, and determination of its cholesterol-lowering properties. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 69, n. 8, p. 4743–4752, 2003. DOI: 10.1128/AEM.69.8.4743-4752.2003

PÉREZ-MATUTE, P. et al. Autologous fecal transplantation from a lean state potentiates caloric restriction effects on body weight and adiposity in obese mice. **Scientific Reports**, v. 10, p. 1–14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64961-x>

PRYDE, S. E. et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon. **FEMS Microbiology Letters**, v. 217, n. 2, p. 133–139, 2002. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2002.tb11467.x

QADIR, R. M.; ASSAFI, M. S. The association between body mass index and the oral *Firmicutes* and *Bacteroidetes* profiles of healthy individuals. **Malays Fam Physician**, v. 16, n. 3, p. 36–43, 2021. DOI: <https://doi.org/10.51866/oa1129>

RAKOTOARIVELO, V. et al. Inflammatory cytokine profiles in visceral and subcutaneous adipose tissues of obese patients undergoing bariatric surgery reveal lack of correlation with obesity or diabetes. **eBioMedicine**, v. 30, p. 237–247, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.004>

RAMIREZ, A. V. G. A importância da microbiota no organismo humano e sua relação com a obesidade. **International Journal of Nutrology**, v.10, n. 4, p. 153–160, 2017. DOI: 10.1055/s-0040-1705647

REDONDO-USEROS, N. et al. Microbiota and lifestyle: a special focus on diet. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1–47, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061776>

REIKVAM, D. H. et al. Depletion of murine intestinal microbiota: effects on gut mucosa and epithelial gene expression. **PLoS One**, v. 6, n. 3, 2011; p. 1–13, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017996>

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. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v. 16, n. 2, p. 99–106, 2016. DOI: 10.2174/1871530316666160831093813

RIZZATTI, G.; IANIRO, G.; GASBARRINI, A. Antibiotic and modulation of microbiota: a new paradigm?. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 52, p. 74–77, 2018. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001069

RIZZATTI, G. et al. *Proteobacteria*: A Common Factor in Human Diseases. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–7, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9351507>

ROHLKE, F.; SURAWICZ, C. M.; STOLLMAN, N. Fecal flora reconstitution for recurrent *clostridium difficile* infection: results and methodology. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 44, n. 8, p. 567–570, 2010. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181dadbb10

ROY, C. C. et al. Short-chain fatty acids: ready for prime time? **Nutrition in Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p. 351–366, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1177/0115426506021004351>

RUAN, W. et al. Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 65, n. 3, p. 695–705, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>

SAMUEL, B. S. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 43, p. 16767–16772, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>

SCHEIMAN, J. Promoting peak performance: Identifying and isolating novel probiotics from athlete microbiomes. **Proceedings of Probiota America**, Miami, USA, 2018. Disponível em: <<https://www.probiotaamericas.com/wp-content/uploads/2018/06/Probiota-Americas-2018-ONSITE-PROGRAM.pdf>>

SCHOELER, M.; CAESAR, R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 4, p. 461–472, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>

SERGEEV, I. N. et al. Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 1–18, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010222>

SHANAHAN, F.; GHOSH, T. S.; O'TOOLE, P. W. The Healthy Microbiome-What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? **Gastroenterology**, v. 160, n. 2, p. 483–494, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.057

SHAPIRO, H. et al. Adipose tissue foam cells are present in human obesity. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 98, n. 3, p. 1173–1181, 2013. DOI: 10.1210/jc.2012-2745

SHEN, T. C. et al. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 7, p. 2841–2850, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI79214>

SILVA, E. V. **Otimização da seleção de cepas potencialmente probióticas para terapia personalizada.** Orientador: Daniela Cardoso Umbelino Cavallini. 2020. 93f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Alimentos e Nutrição: Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2020.

SILVA, T. F. et al. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 2, p. 337-355, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1733483>

SILVEIRA, E. A.; VIEIRA, L. L.; SOUZA, J. D. High prevalence of abdominal obesity among the elderly and its association with diabetes, hypertension and respiratory diseases. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 3, p. 903–912, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.01612016>

SOLDI, S. et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 8, p. 309–325, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2147/CEG.S89999>

SOUZA, S. A. et al. Adult obesity in different countries: an analysis via beta regression models. **Reports in Public Health**, v. 34, n. 8, p. 1–13, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00161417>

STALEY, C. et al. Stable engraftment of human microbiota into mice with a single oral gavage following antibiotic conditioning. **Microbiome**, v. 5, n. 87, p. 1–13, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0306-2>

STEIN, C. J.; COLDITZ, G. A. The epidemic of obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2522–2525, 2004. DOI: 10.1210/jc.2004-0288

SUEZ, J. et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. **Cell**, v. 174, n. 6, p. 1406-1423, 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047

SWEENEY, T. E.; MORTON, J. M. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. **JAMA Surgery**, v.148, n. 6, p. 563-9, 2013. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5

TAN, G. S. E. et al. Gut microbiota modulation: implications for infection control and antimicrobial stewardship. **Advances in Therapy**, p. 1–14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01458-z>

TAPPENDEN, K. A. Ingestão: digestão, absorção, transporte e excreção de nutrientes. In: MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. **Krause alimentos, nutrição e dietoterapia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 64–109.

THIENNIMITR, P. et al. *Lactobacillus paracasei* HII01, xylooligosaccharides, and synbiotics reduce gut disturbance in obese rats. **Nutrition**, v. 54, p. 40-47, 2018. DOI: 10.1016/j.nut.2018.03.005

THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical Journal**, v. 474, n. 11, p. 1823–1836, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

TIFFANY, C. R.; BÄUMLER, A. J. Dysbiosis: from fiction to function. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 317, n. 5, p. 602–G608, 2019. DOI: 10.1152/ajpgi.00230.2019

TIRELLE, P. et al. Comparison of different modes of antibiotic delivery on gut microbiota depletion efficiency and body composition in mouse. **BMC Microbiology**, v. 20, n. 340, p. 1–10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02018-9>

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 347-355, 2004. DOI: 10.1079/bjn20041213

VAISMAN, B. L. et al. Endothelial expression of human ABCA1 in mice increases plasma HDL cholesterol and reduces diet-induced atherosclerosis. **Journal of Lipid Research**, v. 53, n. 1, p. 158–167, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M018713>

VAN DER HEIJDEN, R. A. et al. High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. **Aging (Albany NY)**, v. 7, n. 4, p. 256–68, 2015. DOI: 10.18632/AGING.100738

VAN DER LELIE, D. et al. Rationally designed bacterial consortia to treat chronic immune-mediated colitis and restore intestinal homeostasis. **Nature Communications**, v. 12, n. 3105, p. 1–17, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23460-x>

VIRANI, S. S. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. **Texas Heart Institute Journal**, v. 38, n. 2, p. 160-2, 2011.

VOHRA, R. S. et al. Atherosclerosis and the Lectin-like OXidized Low-Density Lipoprotein Scavenger Receptor. **Trends in Cardiovascular**

Medicine, v. 16, n. 2, p. 60–64, 2006. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2005.12.001>

VRIEZE, A. et al. Fecal transplant: A safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 27, n. 1, p. 127–137, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.003>

WANG, Z.; NAKAYAMA, T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. **Mediators of inflammation**, v. 2010, p. 1–17, 2010. DOI: 10.1155/2010/535918

WALL, R. et al. Metabolic activity of the enteric microbiota influences the fatty acid composition of murine and porcine liver and adipose tissues. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 5, p. 1393–1401, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27023>

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003. DOI: 10.1172/JCI19246

WHITE, P. A. S. et al. Modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica e associada à resistência à ação da insulina e intolerância à glicose. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 57, n. 5, p. 339–345, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000500002>

WILLING, B. P.; RUSSELL, S. L.; FINLAY, B. B. Shifting the balance: antibiotic effects on host–microbiota mutualism. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, p. 233–43, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2536>

WINZELL, M. S.; AHRÉN, B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 53, p. 215–219, 2004. DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.S215

World Health Organization (WHO) (2021). Obesity and overweight. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>

XIAO, J. et al. Organ transplantation and gut microbiota: Current reviews and future challenges. **American Journal of Translational Research**, v. 10, n. 11, p. 3330–3344, 2018.

XU, D. et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. **Gastroenterology**, v. 146, n. 2, p. 484–496, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.026>

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821–1830, 2003. 112. DOI: 10.1172/JCI19451

XU, M. Q. et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 1, p. 102–11, 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.102

YANG, F. et al. Characterization of metabolites and biomarkers for the probiotic effects of *Clostridium cochlearium* on high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. **European Journal of Nutrition**, v. 61, p. 2217-2229, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02840-z>

ZHANG, C. X.; WANG, H. Y.; CHEN, T. X. Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System. **BioMed Research International**, p. 1–8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6764919>

ZHANG, T. et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening. **Protein & Cell**, v. 11, n. 4, p. 251–266, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-019-00684-8>

ZMORA, N. et al. Taking it personally: personalized utilization of the human microbiome in health and disease. **Cell Host and Microbe**, v. 19, n. 1, p. 12–20, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.016>