



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Laboratório de Nutrição

Influência da disbiose intestinal materna, determinada por antibioterapia, no desenvolvimento de obesidade infantil: Uma revisão sistemática

Ana Patrícia Bispo Leão

Orientado por:

Professora Doutora Joana Sousa

Março'2022

Resumo

Introdução

A alteração do equilíbrio da microbiota intestinal é reconhecida como fator de risco para obesidade, um importante problema de saúde pública. No entanto, durante a gravidez, permanece desconhecido o impacto da disbiose intestinal materna no desenvolvimento do feto e determinismo das suas características metabólicas futuras.

O conhecimento de moduladores da microbiota intestinal materna, como a antibioterapia, poderá contribuir para a formulação de estratégias preventivas precoces, com o objetivo de reduzir a prevalência de obesidade infantil.

Objetivo

O objetivo da presente revisão é estudar a disbiose intestinal materna, decorrente do uso de antibioterapia durante a gravidez, como fator de risco de obesidade infantil na descendência.

Metodologia

A questão PICO aplicada foi a seguinte: Estarão as crianças, filhas de mães com disbiose intestinal durante a gravidez decorrente do uso de antibióticos, em maior risco de obesidade infantil, comparando com as restantes crianças?

Foram identificados estudos através da fonte de pesquisa Pubmed, em Inglês ou Português, com uma população alvo entre o nascimento e os dez anos de idade e publicados nos últimos 5 anos. Foram selecionados os seguintes termos, incluindo termos alternativos: "Pediatric Obesity", "Gastrointestinal Microbiome", "Dysbiosis", "Antibiotics", "Pregnancy".

Resultados

Foram incluídos quatro estudos de coorte prospetivos que estudaram a relação entre antibioterapia durante a gravidez e o risco associado de excesso de peso infantil na descendência.

Discussão e Conclusão

Concluiu-se que a antibioterapia durante a gravidez, através da modulação da microbiota intestinal materna, influencia a constituição da microbiota intestinal da descendência e o seu risco para excesso de peso infantil.

A associação estabelecida é mais relevante de acordo com o trimestre em que é realizada a antibioterapia, destacando-se o segundo trimestre, o número de ciclos de antibioterapia efetuados, e o maior espetro de cobertura dos antibióticos.

Palavras-chave: Obesidade infantil, Microbiota intestinal, Disbiose, Gravidez, Antibioterapia.

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.”

Abstract

Introduction

The alteration of the health balance of the gut microbiota is recognized as a risk factor for obesity, an important public health problem. However, during pregnancy, the impact of maternal intestinal dysbiosis on fetal development and determinism of its future metabolic characteristics remains unknown.

The knowledge of maternal intestinal microbiota modulators, such as antibiotic therapy, may contribute to the knowledge of early obesity modulators, with the aim of reducing the prevalence of childhood obesity.

Objective

The aim of the present review is to study maternal intestinal dysbiosis, resulting from the use of antibiotic therapy during pregnancy, as a risk factor for childhood obesity in offspring.

Methodology

The PICO question applied was the following: Are children, offspring of mothers with intestinal dysbiosis during pregnancy resulting from the use of antibiotics, at greater risk of childhood obesity, compared to the remaining children?

Studies were identified through the search source Pubmed, in English or Portuguese, with a target population between birth and ten years of age and published in the last 5 years.

The following terms were selected, including alternative terms: "Pediatric Obesity", "Gastrointestinal Microbiome", "Dysbiosis", "Antibiotics", "Pregnancy".

Results

We included four prospective cohort studies that studied the relationship between antibiotic therapy during pregnancy and the associated risk of childhood obesity in offspring.

Discussion and Conclusion

It was concluded that antibiotic therapy during pregnancy, through the modulation of the maternal intestinal microbiota, influences the constitution of the intestinal microbiota of the offspring and their risk for child overweight.

The association established is more relevant according to the trimester in which the antibiotic therapy is performed, with emphasis on the second trimester, the number of antibiotic cycles performed, and the widest spectrum of antibiotic coverage.

Keywords: Pediatric Obesity, Gastrointestinal Microbiome, Dysbiosis, Pregnancy, Antibiotic therapy.

“The Final Work is the sole responsibility of the student, as such, FMUL holds no responsibility over the contents it bears.”

Abreviaturas

IMC: Índice de massa corporal

LPS: Lipopolissacarídeos

SCFA: *Short-chain fatty acids*

GLP-1: *Glucagon-like peptide-1*

PYY: *Peptide YY*

WFL-z: *Weight-for-length z-score*. Z-score de peso-comprimento.

ASVs: *Amplicon sequece variants*

Índice

1. Introdução	9
1.1 Obesidade Infantil.....	9
1.2 Microbiota Intestinal	11
1.3 Influência da microbiota intestinal na obesidade	13
1.4 Modulação da microbiota intestinal.....	17
1.4.1 Impacto da alimentação na microbiota intestinal	17
1.4.2 Impacto dos probióticos, prebióticos, simbióticos e pósbióticos na microbiota intestinal.....	19
1.4.3 Impacto dos antibióticos na microbiota intestinal	21
2. Objetivo	23
3. Metodologia	23
4. Resultados	25
5. Discussão	29
6. Conclusão.....	36
7. Agradecimentos.....	37
8. Bibliografia.....	38

1. Introdução

1.1 Obesidade Infantil

A obesidade é definida como uma condição na qual existe acumulação anormal ou excessiva de tecido adiposo corporal e que pode causar prejuízo para a saúde do indivíduo (World Health Organization, 2000). É universalmente aceite que o seu desenvolvimento depende de interações genéticas e ambientais que geram um balanço energético positivo crónico (Bervoets et al., 2013).

Atualmente, o tratamento da obesidade infantil foca-se sobretudo na alteração dos hábitos de vida, relacionados com a dieta e o exercício físico. Infelizmente, os resultados nem sempre são animadores. Em situações específicas, quando a alteração do estilo de vida falha sucessivamente, pode ser necessário recorrer a intervenções farmacológicas e até cirúrgicas (Bervoets et al., 2013).

A obesidade é fator de risco para inúmeras doenças crónicas com impacto na qualidade e esperança média de vida, nomeadamente doenças cardiovasculares, doenças reumatológicas ou mesmo neoplásicas (World Health Organization, 2009). Efetivamente, a obesidade é um dos fatores de risco mais relevantes para a mortalidade mundial, tal como a pressão arterial sistólica elevada, tabagismo, níveis de glucose elevados no sangue, consumo de drogas, inatividade física, poluição ambiental e desnutrição (Murray et al., 2020).

Em 2019, segundo dados apresentados pela COSI Portugal, a prevalência de excesso de peso infantil nacional era de 29,7%, na faixa etária entre os 6 e os 8 anos de idade. Quando avaliada a mesma população, 11,9% atingiam a obesidade infantil (Rito et al., 2021).

A nível mundial, em 2016, segundo a Organização Mundial da Saúde, 18% das crianças e jovens entre os 5 e os 19 anos tinham excesso de peso. Esta prevalência aumenta com a idade, sendo que a população com mais de 18 anos chega a atingir os 39% de excesso de peso. Analisando a mesma população com mais de 18 anos de idade, 18% atingem a obesidade (World Health Organization, 2021). Analisando a população pediátrica mundial em idade escolar, estima-se que o número de crianças obesas

aumentou de 5 para 50 milhões (no sexo feminino) e de 6 para 74 milhões (no sexo masculino), entre os anos de 1975 e 2016 (World Health Organization, 2021).

Apesar da obesidade infantil ser uma doença em expansão a nível mundial e associada a consequências nefastas para a saúde e qualidade de vida, é também prevenível, sendo que uma atuação precoce pode representar a “chave” para mudar o rumo desta pandemia (World Health Organization, 2000).

A obesidade infantil deve ser encarada como uma doença multifatorial, envolvendo vários fatores de risco, nomeadamente: socioeconómicos, alimentares, inatividade física, tabagismo durante a gravidez, obesidade nos progenitores, diabetes gestacional, amamentação, tipo de parto, obesidade durante o período gestacional. Apesar de vários estudos documentarem estas observações, é essencial uma investigação mais detalhada para a compreensão dos mecanismos biológicos que estabelecem as relações causais entre um determinado fator de risco em estudo e obesidade infantil (Aris et al., 2018).

A avaliação direta da massa gorda corporal é muitas vezes inacessível ou de elevado custo. Neste sentido, atualmente é utilizado o cálculo do índice de massa corporal (IMC), que deriva da divisão do peso em quilogramas pela altura ao quadrado (World Health Organization, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, excesso de peso infantil define-se como um IMC ajustado para a idade superior a dois desvios-padrão da mediana dos valores de IMC que são definidos como referência de crescimento infantil da OMS. Obesidade define-se como um IMC ajustado para a idade superior a três desvios-padrão da mesma mediana (World Health Organization, 2021).

1.2 Microbiota Intestinal

O corpo Humano, assim como todos os animais e plantas, engloba vários microorganismos que com ele estabelecem relações de simbiose, comensalismo e parasitismo. Este conjunto de microorganismos, que compõe uma comunidade ecológica num meio específico, é reconhecido como microbiota (Altveş et al., 2020). O microbioma, por sua vez, consiste no conjunto de material genético que constitui a microbiota (Ursell et al., 2012).

Nas últimas décadas, o estudo da microbiota Humana tem estabelecido novos conhecimentos que têm aberto portas à curiosidade médica. Efetivamente, o número de células que compõe o corpo Humano é significativamente inferior ao número de células estabelecido pela microbiota, estimando-se que o microbioma contém cerca de 100 vezes mais genes que o genoma Humano (Eckburg et al., 2005).

A microbiota intestinal é constituída por 6 *fila* dominantes: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*. Dos *fila* enumerados, *Firmicutes* e *Bacteroidetes* destacam-se por representarem cerca de 90% da constituição da microbiota intestinal (Rinninella et al., 2019).

O filo *Firmicutes* engloba mais de 200 géneros de bactérias, incluindo *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*. Por sua vez, o filo *Bacteroidetes* é constituído por dois géneros dominantes: *Bacteroides* e *Prevotella*. Constituindo o filo *Actinobacteria*, destaca-se o género *Bifidobacterium* (Rinninella et al., 2019).

Para além do impacto da microbiota ser numericamente impressionante, a sua relação com o organismo Humano supera a sua dimensão percentual. A microbiota afeta vários sistemas orgânicos, contribuindo para o desenvolvimento e regulação do sistema imune, atividade do sistema nervoso central, participa em vias endócrinas e metabólicas, no processo de digestão de alimentos, disponibilidade de vitaminas (como a vitamina K e várias vitaminas do complexo B que incluem a cobalamina, ácido fólico e biotina), metabolização de matéria xenobiótica, e ainda modificações epigenéticas no genoma do hospedeiro (Flandroy et al., 2018).

Neste sentido, a evidência científica também tem demonstrado que alterações na microbiota, nomeadamente na sua diversidade e equilíbrio, pode estar associada a diversas patologias. Estas últimas podem incluir doenças autoimunes como a diabetes tipo 1, asma, eczema atópico, doenças cardiovasculares, metabólicas, reumatológicas, doenças do sistema nervoso central e periférico, psiquiátricas como depressão, ansiedade, autismo, doença de Alzheimer, doença inflamatória intestinal, infeções gastrointestinais, patologia hepática, obesidade, alterações da coagulação e até neoplasias (Altveß et al., 2020).

Vários fatores influenciam a biodiversidade da microbiota, nomeadamente a dieta, probióticos, antibióticos, ambiente, fatores gestacionais ou mesmo a idade do indivíduo (Flandroy et al., 2018).

Quando existe alteração no equilíbrio da microbiota intestinal gera-se um estado de disbiose intestinal. Atualmente, considera-se que existe disbiose intestinal por comparação com a microbiota intestinal “normal”, obtido do estudo de uma amostra representativa da população geral ou por comparação com a microbiota intestinal prévia do doente (Flandroy et al., 2018).

No entanto, face a todo o conhecimento que está a emergir, surgem dúvidas que são relevantes quando se pretende aplicar toda a informação obtida na prática clínica: Quando é que a microbiota intestinal de um indivíduo deixa de ser inócua ou mesmo promotora de saúde e passa a ser um fator de risco de doença? Vários fatores devem ser tidos em conta, nomeadamente a idade do doente, genética e dieta (Flandroy et al., 2018).

1.3 Influência da microbiota intestinal na obesidade

A microbiota intestinal tem influência no desenvolvimento de excesso de peso, tendo sido demonstrada a sua importância na homeostase energética, inflamação e controlo de peso corporal (Sanchez et al., 2015).

Esta associação tem sido várias vezes demonstrada através de estudos em animais, cujos resultados evidenciam que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na disponibilidade energética proveniente da digestão dos alimentos, no processo de adipogénese, nos níveis séricos de triglicéridos, na secreção de péptidos derivados da mucosa intestinal e hormonas com atividade no sistema nervoso central, e na inflamação sistémica, pela libertação de lipopolissacarídeos (LPS) (Khan et al., 2016).

Nos últimos anos, estudos em animais e humanos têm demonstrado que existem diferenças na composição da microbiota intestinal de indivíduos obesos, comparando com indivíduos com IMC dentro dos valores da normalidade. Esta diferença foi relatada envolvendo principalmente dois *fila*: *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Vários estudos documentam um aumento do rácio *Firmicutes*:*Bacteroidetes* na microbiota intestinal de indivíduos obesos (Bervoets et al., 2013). No entanto, os resultados nem sempre são consensuais (Duncan et al., 2008; Karlsson et al., 2012) e alguns estudos inclusivamente reportam maior abundância de *Bacteroidetes* em indivíduos obesos (Schwiertz et al., 2010; Turnbaugh, Hamady, et al., 2009).

Para além das alterações relatadas envolvendo estes dois *fila* de bactérias, no geral, constata-se uma redução da diversidade bacteriana, alterações metabólicas e inflamação crónica nos indivíduos obesos (Cotillard et al., 2013).

Os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal influencia os restantes órgãos e sistemas, apesar de não totalmente esclarecidos, parecem associar-se à produção de metabolitos, onde se destacam os SCFA (short-chain fatty acids). Outros metabolitos derivados da atividade da microbiota intestinal são: metabolitos derivados de ácidos biliares, metabolitos da colina, vitamina K, vitaminas do grupo B e derivados da indolina e fenol. Através destes metabolitos, parece estabelecer-se uma relação

relevante entre a microbiota intestinal e o sistema endócrino, imune, eixo intestino-cérebro e inflamação sistêmica (Kumari & Kozyrskyj, 2017).

A partir da fermentação de polissacáridos da dieta, determinadas bactérias pertencentes à flora intestinal produzem SCFA. A produção de SCFA depende da disponibilidade de fibras provenientes da alimentação. “Fibras” é normalmente o termo utilizado para denominar um conjunto de hidratos de carbono que incluem: hidratos de carbono solúveis (lignina), insolúveis (celulose, hemicelulose) e oligossacáridos não digeríveis (inulina e amido resistente) (Simpson & Campbell, 2015).

Enquanto a maioria dos alimentos consumidos podem ser digeridos e absorvidos pela mucosa do intestino delgado, as fibras não são digeridas e chegam ao intestino grosso. Nesta localização, a microbiota intestinal, a partir da fermentação dos hidratos de carbono não digeridos, produz ATP e metabolitos como os SCFA (Turnbaugh, Ridaura, et al., 2009).

Os SCFA são depois utilizados pela própria microbiota presente no lúmen intestinal ou são transportados pelas células da mucosa intestinal, alcançando a circulação portal, o fígado e posteriormente a circulação sistêmica (Cumings et al., 1987). Os SCFAs ativam recetores acoplados a proteínas G na membrana das células intestinais (Kumari & Kozyrskyj, 2017), no entanto, estes recetores não são apenas expressos no intestino, mas também em vários outros tecidos e células, como no músculo esquelético, tecido adiposo e células do sistema imunitário (Li et al., 2014).

Estes SCFAs, dentro dos quais se destacam o ácido acético/acetato, ácido propiónico/propionato e ácido butírico/butirato, têm sido identificados como tendo um possível efeito protetor contra a obesidade. Tal efeito ainda não foi totalmente esclarecido e encontra-se em investigação, no entanto, o mesmo tem sido associado à ação dos SCFA na modulação da gliconeogénese, supressão do apetite, aumento da sensibilidade à insulina, prevenção da adipogénese, modulação da síntese de serotonina e influência na regulação do ritmo circadiano (Kumari & Kozyrskyj, 2017).

No entanto, como referido, a associação entre os SCFA e obesidade é controversa, tendo alguns estudos documentado que indivíduos obesos tinham maior concentração de SCFA nas fezes e que tal observação se associava a disbiose intestinal,

aumento da permeabilidade da barreira intestinal e adipogênese (Kim et al., 2019; Schwartz et al., 2010). Outros estudos demonstram a associação inversa (Barczyńska et al., 2018).

A relação entre a microbiota intestinal e a inflamação está estabelecida, podendo, desta forma, contribuir para a obesidade. Perante um estado de disbiose intestinal pode assistir-se ao aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, por ativação do sistema endocanabinoide, potenciando a disseminação sistêmica de endotoxinas produzidas por bactérias. Os LPS, libertados pelas bactérias gram-negativas, podem, ao chegar à circulação sistêmica, ativar vias pró-inflamatórias, aumentar o stress oxidativo e a resistência periférica à insulina, nomeadamente no tecido muscular e hepático, e contribuir para a formação de tecido adiposo corporal (Boutagy et al., 2016).

Como já referido, a influência da microbiota intestinal alcança órgãos distantes, incluindo o sistema nervoso central, contribuindo para a regulação do apetite. Esta comunicação é estabelecida fisiologicamente através do eixo intestino-cérebro e ainda através do sistema nervoso autónomo ou através de mecanismos imunes e neuroendócrinos (Holzer & Farzi, 2014). O efeito anorexigénico pode ser conseguido devido ao aumento da secreção de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e do PYY (*peptide YY*), que são libertados através da ação sistêmica dos SCFA (Sun et al., 2018). Adicionalmente aos mecanismos já descritos, estudos em modelos animais demonstraram que alterações qualitativas na microbiota intestinal podem também associar-se a alterações nos níveis séricos de grelina e leptina (Neuman et al., 2015).

Quando se investiga a associação entre disbiose intestinal e obesidade na população infantil, a interpretação de resultados torna-se mais complexa. Isto deve-se à grande heterogeneidade da faixa etária, mesmo por idade, e pelas próprias características da microbiota intestinal, que ainda não se estabeleceu completamente e é muito mutável (Sanchez et al., 2015).

A evidência científica aponta para que as crianças obesas tenham uma microbiota intestinal menos diversificada e pobre em populações bacterianas “benéficas”, podendo estabelecer-se padrões de microbiota intestinal com maior potencial obesogénico. Estas crianças apresentam ainda aumento dos parâmetros inflamatórios e assumem, em

geral, dietas mais “western”, pouco diversificadas e ricas em hidratos de carbono (Rampelli et al., 2018). Com efeito, alterações na microbiota intestinal, que já foram documentadas em adultos com obesidade (Nirmalkar et al., 2018), podem ser bastante precoces e, inclusivamente, ser observadas em crianças com apenas 3 anos de idade (Karvonen et al., 2019).

O conhecimento do impacto das características da microbiota intestinal na determinação de excesso de peso infantil torna-se, assim, muito relevante para a compreensão da fisiopatologia desta doença e poderá abrir portas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas com resultados mais eficazes e duradouros (Sanchez et al., 2015).

1.4 Modulação da microbiota intestinal

Atendendo à importante influência da microbiota intestinal nos vários sistemas e funções biológicas do hospedeiro, a sua modulação pode constituir interesse terapêutico e mesmo preventivo. Atualmente, diversos agentes são reconhecidos pela sua capacidade de modulação da microbiota intestinal: a própria dieta, os antibióticos, prebióticos, probióticos e simbióticos. Atendendo à atualidade da temática, desenvolveu-se o termo *pharma-biotic*, que engloba todos os agentes com possível efeito terapêutico, nomeadamente: bactérias probióticas, os seus metabolitos ativos, prebióticos, simbióticos ou mesmo bactérias comensais geneticamente modificadas (O'Hara & Shanahan, 2006).

Algumas doenças crónicas associam-se a alterações específicas na microbiota intestinal, algo que pode ser denominado por “assinatura microbiológica”. Neste sentido, intervenções em termos nutricionais e de suplementação probiótica podem constituir interessantes abordagens terapêuticas, permitindo a “reestruturação” da microbiota intestinal. Por exemplo, a utilização de probióticos na doença inflamatória intestinal já demonstrou ter resultados positivos, assim como em casos selecionados de gastroenterite aguda (Guarino & Canani, 2016).

1.4.1 Impacto da alimentação na microbiota intestinal

É aceite que a alimentação pode alterar a constituição da microbiota intestinal, podendo esta ser modulada pelo tipo de dieta e a sua duração. Evidência científica tem demonstrado que padrões alimentares mantidos no tempo são mais eficazes nesta modulação comparando com dietas a curto prazo. Não obstante, mesmo intervenções a curto prazo parecem provocar alterações na composição e função da microbiota intestinal (Wu et al., 2016).

O consumo de alimentos processados, com elevados níveis de gordura saturada, carnes vermelhas, sal e açúcar, pode contribuir para a menor diversidade da microbiota intestinal e maior risco de doenças crónicas. Concordantemente, estudos observacionais comprovam que populações com dieta mais “western”/americana têm

apresentado nas últimas décadas um aumento da prevalência de doenças metabólicas e inflamatórias (Broussard & Devkota, 2016).

A dieta mediterrânica foi identificada como a dieta mais eficaz na prevenção da obesidade e suas comorbilidades, tendo sido associada a diminuição do risco de mortalidade cardiovascular, doença coronária, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólico nos adultos (D'innocenzo et al., 2019). Esta é caracterizada por um consumo aumentado de produtos hortícolas, frutas, frutos oleaginosos, leguminosas, cereais e azeite como principal fonte de gordura; Consumo moderado de peixe, carne de aves, lacticínios e vinho, principalmente à refeição; Consumo reduzido de produtos açucarados, carnes vermelhas e produtos de charcutaria (*Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor de Saúde*, 2016).

A dieta mediterrânica, para além dos benefícios para a saúde pública, pode também contribuir para a prevenção do meio ambiente, da biodiversidade e combate às alterações climáticas, uma vez que assenta no consumo de alimentos locais, frescos e sazonais (*Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor de Saúde*, 2016).

Medidas de saúde pública são essenciais para aumentar a adesão e correta aplicação da dieta mediterrânica na população, de forma a prevenir a obesidade na população pediátrica (D'innocenzo et al., 2019) . Inclusivamente, a dieta mediterrânica que é também uma herança cultural, é a dieta alimentar aconselhada pela Direção Geral da Saúde para a população Portuguesa (*Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor de Saúde*, 2016).

Abordando a alimentação como via terapêutica de modulação da microbiota intestinal, é importante salientar que alguns fatores podem alterar a eficácia da mesma intervenção, nomeadamente: a constituição microbiana prévia, idade do doente, duração e características do padrão alimentar prévio, patologia gastrointestinal e antecedentes médico-cirúrgicos com impacto no comprimento do intestino (Flandroy et al., 2018).

1.4.2 Impacto dos probióticos, prebióticos, simbióticos e pósbióticos na microbiota intestinal

Os probióticos constituem microorganismos vivos que contribuem para a saúde do hospedeiro, quando se encontram em quantidades adequadas no intestino. *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são os géneros mais utilizados como probióticos, constituindo produtos alimentares e suplementos dietéticos (Vallianou et al., 2020).

Um prebiótico é definido como um componente alimentar não digerível que beneficia o hospedeiro, causando alterações na composição ou atividade da microbiota intestinal. Os prebióticos podem ser encontrados em alimentos como leguminosas, cereais, frutos, soja e podem também constituir substâncias como “*galacto-oligosaccharides, inulin-type fructans, arabionoxylan, arabionoxylan oligosaccharides, chitinglucans, phenolic compounds*” (Vallianou et al., 2020).

Simbióticos consistem numa associação entre prebióticos e probióticos. Pósbióticos ou metabióticos são fatores solúveis secretados por bactérias vivas ou libertados após a sua lise, que conferem benefícios fisiológicos para o hospedeiro (Vallianou et al., 2020).

O efeito dos probióticos tem sido bastante estudado pela comunidade científica e documentam-se resultados muito animadores no controlo de algumas doenças, nomeadamente: na doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável, encefalopatia hepática, diarreia do viajante, diarreia associada ao uso de antibióticos (onde se destaca o *Clostridium difficile*) ou mesmo na abordagem terapêutica da enterocolite necrotizante em bebés pré-termo (Guarino & Canani, 2016).

No entanto, o efeito benéfico dos probióticos e prebióticos pode ultrapassar o trato gastrointestinal. Estudos apontam para que o uso dos mesmos possa reduzir o desenvolvimento de comorbilidades associadas à obesidade, como a esteatose hepática, e ainda reduzir o valor sérico das aminotransferases e colesterol total (Arora et al., 2013; Liu et al., 2019).

Abordando o efeito de probióticos no excesso de peso, demonstrou-se que os mesmos podem influenciar o peso corporal. A redução de peso é mais marcada quanto mais prolongada for a administração, se se utilizarem associações de bactérias

probióticas, simbióticos e se forem adotadas alterações no estilo de vida (realização de exercício físico e alterações alimentares). A investigação dos efeitos dos probióticos no tratamento e prevenção da obesidade torna-se extremamente promissora e poderá trazer consequências futuras na abordagem desta doença e suas comorbilidades (Wiciński et al., 2020).

Os simbióticos, originalmente criados para potencializar o efeito dos probióticos, têm demonstrado resultados ainda mais promissores. A utilização dos mesmos parece reduzir a resistência à insulina, risco cardiovascular e desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Ferrarese, 2018). Apesar de algumas discrepâncias, a suplementação com simbióticos associou-se a redução do perímetro abdominal e IMC. Em crianças com obesidade, os probióticos foram igualmente associados a redução do IMC, perímetro abdominal, colesterol total, LDL e triacilgliceróis séricos (Ferrarese, 2018).

Quando analisado o efeito de prebióticos isoladamente, grande parte dos estudos descreve apenas uma alteração ligeira ou nenhuma redução no IMC, no valor sérico da PCR, colesterol total e LDL (Vallianou et al., 2020).

Os pósbióticos mais promissores associam-se à ação benéfica dos SCFA, no entanto, estudos em larga escala em Humanos são ainda necessários para avaliar o seu impacto no tratamento e prevenção do excesso de peso (Vallianou et al., 2020).

É relevante salientar que atualmente o uso terapêutico de probióticos para prevenção e/ou tratamento da obesidade ou de outras doenças ainda não foi aprovado pela *European Food Safety Authority* (EFSA) ou pela *US Food and Drug Administration* (FDA) (Plaza-Diaz et al., 2019).

1.4.3 Impacto dos antibióticos na microbiota intestinal

A descoberta dos antibióticos constitui um dos maiores marcos na medicina moderna, no entanto, como todos os medicamentos, estes têm efeitos adversos indesejáveis. Paralelamente à erradicação da população bacteriana patogénica, existe redução ou mesmo erradicação de determinadas comunidades bacterianas benéficas para o hospedeiro, que desempenham um papel importante nas vias metabólicas do organismo (Blaser, 2011).

Neste sentido, a utilização excessiva e desregulada de antibióticos constitui uma preocupação para a comunidade científica, não só devido ao aparecimento alarmante e crescente de resistência aos antibióticos, como também pelos efeitos prejudiciais que acarretam para a saúde pública, nomeadamente a sua possível associação com o desenvolvimento de excesso de peso (Blaser, 2011).

Nos últimos anos a evidência científica tem crescido grandemente nesta área. Vários estudos demonstraram que cursos de antibioterapia prolongados podem constituir fator de risco para obesidade (Thuny et al., 2010). No entanto, inclusive pequenos cursos de antibioterapia podem influenciar o equilíbrio e variabilidade da microbiota intestinal e, como tal, influenciar vias metabólicas do organismo e a regulação da homeostase energética (Dethlefsen & Relman, 2011).

Os mecanismos através dos quais os antibióticos podem contribuir para a obesidade não estão completamente estabelecidos, ou o impacto que cada alteração acarreta. No entanto, vários autores formulam as seguintes hipóteses (Vallianou et al., 2021):

- I. Os antibióticos selecionam determinados grupos de bactérias e podem causar a erradicação de bactérias que já foram identificadas como “protetoras” contra a obesidade;
- II. Variações na microbiota intestinal provocam alterações na atividade enzimática bacteriana e, por consequência, podem causar um aumento da eficiência energética;
- III. Alterações na atividade metabólica hepática e aumento da adipogénese;
- IV. Aumento da permeabilidade da barreira intestinal, o que facilita a absorção de nutrientes;

- V. Erradicação de bactérias benéficas comensais pode causar um desequilíbrio que culmina em infecção.

A utilização de antibióticos durante a infância precoce tem sido associada a um risco aumentado para obesidade infantil. A evidência científica tem demonstrado esta associação principalmente em crianças expostas a tratamentos repetidos ou nos primeiros 6 meses de vida (Rasmussen et al., 2018).

Estudos em animais colocam a hipótese de que a recuperação para um fenótipo “normal” é possível após cessação da exposição antibiótica. No entanto, as alterações metabólicas provocadas pela antibioterapia podem ser duradouras, dependendo das características do indivíduo e da terapêutica instituída (Cox et al., 2014).

Estes efeitos duradouros da antibioterapia na microbiota são ainda mais marcados se forem instaurados durante os primeiros meses de vida, suportando a hipótese de que o desenvolvimento da microbiota durante este período crítico é importante na programação das características metabólicas a longo prazo do hospedeiro (Cox et al., 2014).

Apesar de não existir total concordância na literatura relativamente à associação entre antibioterapia e obesidade, ou mesmo dos mecanismos causais subjacentes, é universal a importância dada à regulação da consciência médica aquando da prescrição de antibióticos, especialmente durante a infância, devido ao aparecimento de novas teorias que associam antibioterapia, microbiota, obesidade e outras doenças (Rasmussen et al., 2018).

2. Objetivo

Estudar a influência da disbiose intestinal materna, decorrente do uso de antibioterapia durante a gravidez, no risco de obesidade infantil para a descendência.

3. Metodologia

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura sobre a disbiose intestinal materna, decorrente do uso de antibioterapia durante a gravidez, como fator de risco de obesidade infantil na descendência.

A questão PICO aplicada foi a seguinte: Estarão as crianças, filhas de mães com disbiose intestinal decorrente do uso de antibióticos durante a gravidez, em maior risco de obesidade infantil, comparando com as restantes crianças?

A População (P) estudada foi a população pediátrica, descendente de grávidas expostas a antibioterapia durante a gravidez.

A intervenção estudada (I) foi o uso de antibioterapia durante a gestação, como fator modulador da microbiota intestinal materna.

O Comparador (C) consistiu na população pediátrica descendente de grávidas não submetidas a antibioterapia durante a gravidez.

O Outcome (O) estudado foi o excesso de peso na descendência.

Selecionou-se os seguintes termos para a população em estudo e problema/intervenção, incluindo termos alternativos: “Pediatric Obesity”, “Gastrointestinal Microbiome”, “Dysbiosis”, “Antibiotics”, “Pregnancy”. Os termos utilizados foram devidamente associados através dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

A presente revisão da literatura foi elaborada com base em artigos científicos da fonte de pesquisa PubMed.

Como critérios de inclusão e exclusão definiu-se ainda: estudos em Humanos e o tipo de estudos a incluir: *Randomized controlled trials* e estudos longitudinais (*Cohort Studies* e *Case Control*). Para finalizar, restringiu-se a pesquisa para artigos que têm uma

população alvo entre o nascimento e os dez anos de idade, em Inglês ou Português e publicados nos últimos 5 anos.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada de acordo com a metodologia preconizada pela Cochrane para estudos de coorte: *Newcastle-Ottawa scale method* (Wells et al., 2014).

Os quatro estudos de coorte incluídos foram avaliados quanto à seleção da amostra estudada (1: “*Representativeness of the exposed cohort*”; 2: “*Selection of the non-exposed cohort*”; 3: “*Ascertainment of exposure*”; 4: “*Demonstration that outcome of interest was not present at start of study*”), quanto ao comparador (1: “*Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders*”) e quanto aos resultados obtidos (1: “*Assessment of outcome*”; 2: “*Was follow-up long enough for outcomes to occur*”; 3: “*Adequacy of follow-up of cohorts*”). Após a soma dos pontos obtidos, todos os estudos foram classificados como tendo “Boa qualidade” (pontuação de 3 ou 4 estrelas no domínio “*selection*”, 1 ou 2 estrelas no domínio “*comparability*” e 2 ou 3 estrelas no domínio “*outcome*”). A avaliação da qualidade apresenta-se discriminada na tabela 1.

Study	Year	Selection				Comparability	Outcome			Quality Score	Quality Assessment
		1	2	3	4		1	2	3		
Wang, B. et al	2018	★	★		★	★	★	★	8	Good quality	
Cassidy-Bushrow, A. et al	2018	★	★	★	★	★	★	★	9	Good quality	
Zhang, M. et al	2019	★	★	★	★	★	★	★	9	Good quality	
Jess, T. et al	2019	★	★	★	★	★		★	8	Good quality	

Tabela 1: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o *Newcastle–Ottawa scale method*

4. Resultados

Da estratégia de pesquisa aplicada e previamente explicitada em “Metodologia”, foram obtidas 396 citações. Dos 396 resultados obtidos iniciou-se o processo de seleção, tendo sido a primeira fase realizada com base no título e resumo, permitindo excluir os estudos que não se enquadravam com o objetivo da presente revisão. Devido à estratégia de pesquisa adotada ser bastante abrangente, foram excluídos vários artigos que avaliavam outras intervenções e *outcomes* que não se ajustavam à questão PICO da atual revisão, nomeadamente intervenções como exposição ambiental a poluentes ou *outcomes* diferentes do pretendido, como o estudo de outras comorbilidades associadas ao excesso de peso infantil. Através deste primeiro passo de seleção obtiveram-se 41 resultados. A segunda fase de seleção foi realizada com base na leitura integral dos artigos, alcançando 4 resultados. Dos 41 resultados foram excluídos 37 artigos, dos quais 5 constituíam tipos de estudo não elegíveis e 32 não incluíam o estudo da microbiota intestinal, estudando o efeito da antibioterapia na microbiota vaginal (figura 1).

Os estudos incluídos na revisão são estudos de coorte prospetivos, publicados entre os anos de 2018 e 2019. A identificação dos artigos e os seus resultados principais encontram-se resumidos na tabela 2.

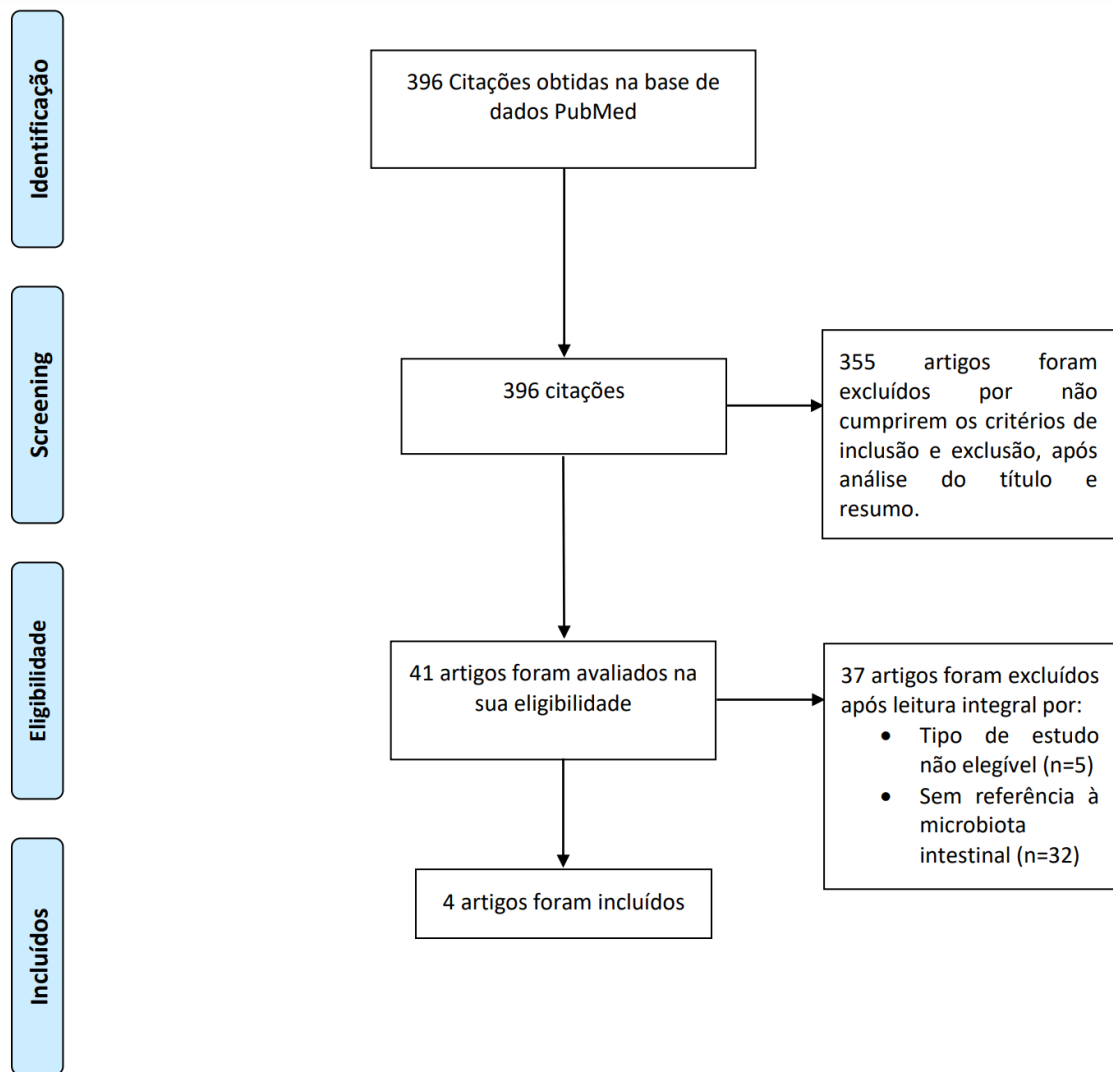


Figura 1: Fluxograma PRISMA

Autor/Ano	Tipo de estudo	População	Resultado
Wang, B. et al 2018	Estudo coorte prospetivo	43332 crianças (cujas mães foram expostas a antibioterapia durante a gestação) com seguimento aos 4 e 7 anos de idade.	A antibioterapia pré-natal não se associa a um risco estatisticamente significativo para excesso de peso infantil. No entanto, a realização de terapêutica antibiótica repetida, especialmente durante o segundo trimestre, associa-se a maior risco de obesidade aos 7 anos de idade.
Cassidy-Bushrow, A. E. et al 2018	Estudo coorte prospetivo	527 crianças com 2 anos de idade, cujas mães foram expostas a terapêutica antibiótica (ou antifúngica) durante a gravidez.	A terapêutica antibiótica durante a gravidez (mas não antifúngica) associa-se a um valor de z-score de IMC superior aos 2 anos de idade e excesso de peso na descendência. Associações foram mais evidentes quanto mais precoce fosse a exposição (primeiro e segundo trimestres).
Jess, T. et al 2019	Estudo coorte prospetivo	43365 díades mãe-filho (cujas mães foram expostas a antibioterapia durante a gravidez) com seguimento aos 7 e/ou 11 anos.	Exposição pré-natal a antibióticos de espectro dirigido não se associa a aumento do risco de excesso de peso na descendência. Exposição a alguns antibióticos de largo espectro (ampicilina e amoxicilina) pode associar-se a maior risco de excesso de peso aos 7 anos de idade.
Zhang, M. et al 2019	Estudo coorte prospetivo	454 crianças (cujas mães foram expostas a antibioterapia durante a gestação) com seguimento ao 1 ano de idade. 68 crianças aos 3 meses de idade e 50 crianças aos 12 meses foram incluídos numa avaliação da microbiota intestinal.	A exposição pré-natal a antibióticos, durante o segundo trimestre, associa-se a alterações na composição da microbiota intestinal aos 3 e 12 meses de idade. Associa-se também a valores superiores de z-score de peso-comprimento (com associação dose-dependente) e espessura da prega subescapular, aos 12 meses de idade.

Tabela 2: Resultados

De salientar que, apesar do estudo conduzido por Jess, T. et al, em 2019, incluir resultados em que a descendência tinha 11 anos de idade, o mesmo não foi excluído devido ao facto dos resultados relativamente à amostra com 7 anos de idade ser bastante relevante, e parte do estudo ter sido apenas conduzido até esta idade.

5. Discussão

Ao abordar o tema da disbiose intestinal materna como risco para a descendência de obesidade infantil, é de notar a ainda insuficiente evidência sobre o tema. A maior parte dos estudos, para testar tal associação, estudam a influência da terapêutica antibiótica pré-natal no risco de excesso de peso da descendência, sendo a terapêutica antibiótica um modulador da microbiota de grande interesse pela comunidade científica.

No seguimento deste pensamento, em 2019, Zhang, M. et al estudaram, numa amostra de 454 crianças, a associação entre a exposição antibiótica pré-natal e o z-score de peso-comprimento (WFL-z) e espessura da prega subescapular ao 1 ano de idade. Adicionalmente, estudaram se a mesma exposição antibiótica pré-natal se associava a alterações na microbiota intestinal, numa amostra mais reduzida de 68 crianças aos 3 meses de idade e 50 crianças aos 12 meses de idade.

Os resultados demonstraram que crianças expostas a antibioterapia pré-natal tinham, aos 12 meses de idade, um WFL-z 0,21 vezes superior às crianças não expostas. No entanto, após o ajuste para o fator de confundimento “tipo de parto”, a associação só se mantém estatisticamente significativa quando a antibioterapia é aplicada no segundo trimestre, sendo o WFL-z 0,28 vezes superior nas crianças expostas, e a prega subescapular 0,50mm superior. Complementarmente demonstrou-se que esta associação era dose depende, sendo que crianças expostas a um, dois, três ou mais ciclos de antibioterapia pré-natal tinham um WFL-z respetivamente 0,09, 0,019 ou 0,40 vezes superior às crianças não expostas, aos 12 meses de idade. Três ou mais ciclos de antibioterapia também se associaram a um aumento da espessura da prega abdominal em 0,68mm, aos 12 meses de idade. (Zhang et al., 2019).

Quando avaliada a microbiota intestinal, constatou-se que as crianças, filhas de grávidas expostas a antibióticos durante o segundo trimestre, tinham alterações significativas na abundância relativa de 13 ASVs (*amplicon sequece variants*) aos 3 meses e 17 ASVs aos 12 meses de idade, comparando com crianças não expostas (Zhang et al., 2019). Desta forma, o estudo dos ASVs permitiu identificar as populações bacterianas que variaram significativamente na microbiota intestinal de crianças cujas mães foram expostas a antibioterapia durante a gestação. Estas populações bacterianas pertencem

essencialmente aos *fila Bacteroidetes* e *Firmicutes*, dado consistente com a evidência científica (Bervoets et al., 2013). Os resultados descritos são consistentes com o facto do segundo trimestre gestacional ser um período de grande desenvolvimento, inclusivamente do sistema intestinal fetal, e particularmente sensível à programação metabólica pela microbiota materna (Malas et al., 2004).

Assim sendo, Zhang, M. et al. hipotetizaram que as alterações causadas na microbiota materna durante a gravidez, alterações estas mediadas por antibioterapia, podem causar variações na microbiota materna e nos metabolitos produzidos, condicionando alterações no feto e suas características metabólicas, sendo estas associações trimestre-específicas (Zhang et al., 2019).

Em 2018, um ano antes de Zhang, M. et al. publicarem os seus resultados, Wang, B. et al. publicaram os resultados do seu estudo de coorte prospetivo que tinha como objetivo estudar a possível associação entre a exposição pré-natal a antibióticos e o excesso de peso na população pediátrica. Para tal, o estudo incluiu 43332 díades mãe-filho, com seguimento das crianças aos 4 e 7 anos de idade.

Os resultados publicados não observaram uma associação significativa entre a exposição antibiótica pré-natal e excesso de peso infantil. No entanto, a realização de terapêutica antibiótica repetida, especialmente durante o segundo trimestre, foi associada a risco superior para obesidade aos 7 anos de idade (Wang et al., 2018).

Mais uma vez, os autores levantaram a hipótese de que a microbiota materna pode ser responsável por mediar a associação entre antibioterapia materna e tendência para excesso de peso na descendência. Perturbações induzidas na microbiota materna podem afetar diretamente as características metabólicas dos filhos, ao contribuírem para a modificação das populações bacterianas pioneiras (Wang et al., 2018).

O estudo evidenciou que a exposição repetida a antibióticos no segundo trimestre associava-se a maior risco de obesidade infantil, podendo este período constituir uma janela de particular suscetibilidade à ação dos antibióticos. Para além do referido, um número superior de ciclos de antibioterapia pode condicionar um efeito mais duradouro das alterações na microbiota intestinal (Wang et al., 2018).

Em 2019, Jess, T. et al realizaram um estudo prospetivo que avaliou 43365 díades mãe-filho com seguimento aos 7 e/ou 11 anos. Novamente, os autores propuseram-se a testar a hipótese de que a exposição antibiótica pré-natal pode constituir risco para o excesso de peso na descendência.

Apresentando resultados ligeiramente divergentes, Jess, T. et al observaram que apenas a exposição materna a antibioterapia de largo espectro (no estudo realizado, ampicilina e amoxicilina), podia associar-se a maior risco de excesso de peso aos 7 anos de idade (Jess et al., 2019).

Em 2018, Cassidy-Bushrow, A. E. et al estudaram se a exposição materna, durante a gestação, a terapêutica antibiótica ou antifúngica, pode associar-se a um risco superior para excesso de peso na descendência. O estudo de coorte prospetivo estudou uma amostra que incluía 527 crianças com 2 anos de idade e respetivas mães.

Cassidy-Bushrow, A. E. et al concluíram que a exposição antibiótica pré-natal (mas não antifúngica) pode influenciar o z-score de IMC aos 2 anos de idade. Crianças cujas mães foram expostas a antibioterapia, durante o primeiro e segundo trimestres de gestação, tinham um z-score de IMC superior e risco aumentado para excesso de peso aos dois anos de idade. (Cassidy-Bushrow et al., 2018) .

É de salientar que, em todos os estudos apresentados, se constatou que as grávidas com exposição antibiótica tendem a ser mais jovens, melanodérmicas, com excesso de peso previamente à gravidez, fumadoras, com maior frequência de diabetes gestacional, de estatuto socioeconómico baixo e/ou com menor adesão à amamentação (Cassidy-Bushrow et al., 2018; Jess et al., 2019; Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019). Tais fatores foram alvo de “ajuste-multivariáveis” de forma a não influenciar a robustez das associações estabelecidas.

Surge também uma nova problemática que consiste na incapacidade em se excluir o fator infeção. Este pode afetar a validade das associações estabelecidas entre a modulação da microbiota pela ação dos antibióticos e excesso de peso, uma vez que infeções no período pré-natal podem ter impacto no desenvolvimento da criança e afetar os resultados (Cassidy-Bushrow et al., 2018; Jess et al., 2019; Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019).

Apesar dos resultados previamente apresentados não serem totalmente concordantes, algumas conclusões são comuns, assim como o raciocínio adotado. Em geral, identifica-se que a exposição materna a antibióticos, durante a gestação, pode provocar alterações no desenvolvimento futuro da descendência e ser fator de risco para excesso de peso infantil. Tal associação poderá ser mais forte de acordo com o número superior de ciclos de antibioterapia adotados (Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019) e o período gestacional em que é aplicada a terapêutica antibiótica, sendo o segundo trimestre o mais sugerido por coincidir com o maior desenvolvimento intestinal do feto (Cassidy-Bushrow et al., 2018; Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019).

Quando é estudada a microbiota intestinal aos 3 e 12 meses de idade (Zhang, M. et al., 2019) verificam-se alterações observáveis em populações bacterianas da microbiota intestinal da descendência. Tal observação pode indicar que a exposição materna a antibioterapia durante a gestação pode causar, por um mecanismo ainda não definido, alterações na microbiota fetal. Seguindo a mesma linha de pensamento, as características da microbiota fetal podem ser essenciais para o determinismo das futuras características metabólicas e de desenvolvimento da futura criança (Zhang et al., 2019).

De facto, a anterior hipótese de que o ambiente intrauterino é estéril tem sido ultrapassada pela evidência científica mais recente, que aponta para a existência de várias populações bacterianas no sangue do cordão umbilical, placenta, líquido amniótico, mecónio e membranas fetais, em gravidezes com evolução normal e sem complicações. Assim sendo, a evidência atual indica que a exposição do feto à microbiota intestinal materna começa no período pré-natal (Romano-Keeler & Weitkamp, 2015).

A hipótese da transferência materno-fetal de microorganismos é sustentada pela deteção de semelhanças entre a microbiota constituinte da placenta, líquido amniótico e primeira dejeção de mecónio. Deste modo, a microbiota presente no líquido amniótico e placenta pode representar as primeiras populações bacterianas a colonizar o intestino do feto (Collado et al., 2016).

Com efeito, tal associação já teria sido estabelecida em modelos animais nos quais foi detetada a presença de bactérias laboratorialmente marcadas na microbiota

constituente da placenta, cuja administração tinha sido previamente oral (Jiménez et al., 2005). Outro estudo com ratinhos demonstrou ainda que, quando ratinhos-fêmea grávidas eram inoculadas oralmente com *Enterococcus* geneticamente marcados, estas bactérias eram posteriormente identificadas no mecônio dos ratinhos-filho (Jiménez et al., 2008).

Os mecanismos através dos quais as populações bacterianas são transportadas do intestino materno para o fetal ainda não estão estabelecidos, no entanto, algumas hipóteses são estudadas. Sabe-se que durante a gravidez existe uma maior translocação bacteriana do intestino materno para a circulação sistêmica e, por sua vez, para vários órgãos. Foi proposta que esta translocação bacteriana a partir do lúmen intestinal, através do epitélio do intestino delgado, seja mediada por células do sistema imune, células dendríticas, células M/microfold e células caliciformes. Complementarmente à transmigração de bactérias, outras moléculas por elas produzidas podem sofrer também migração (Perez et al., 2007; Romano-Keeler & Weitkamp, 2015).

Desta forma, determinadas populações bacterianas selecionadas parecem ser transportadas do intestino da grávida para o sistema placenta-líquido amniótico e até para as glândulas mamárias (para posteriormente integrarem o leite materno) (Collado et al., 2016).

Propõe-se que a exposição do intestino fetal a estes microorganismos comensais maternos e seus produtos de metabolismo pode dar-se através do líquido amniótico que o feto vai deglutindo ao longo da gestação (Romano-Keeler & Weitkamp, 2015).

Apoiando a hipótese de transmissão intestinal materno-fetal em humanos, foi documentada recentemente uma maior abundância de *B. fragilis* no mecônio de recém-nascidos que posteriormente desenvolveram excesso de peso aos 3 anos de idade (Korpela et al., 2020), bactérias estas que já teriam sido identificadas com maior abundância em mulheres grávidas com excesso de peso (Collado et al., 2008) .

Para além da hipótese de transmissão vertical por via entero-placentar, estudos demonstraram que a transmissão de *Enterococcus* pode dar-se essencialmente pelo leite materno, sendo que o leite recebe bactérias do intestino materno pela via “entero-mamária” (Laursen et al., 2020). Tais achados são corroborados por estudos que

observaram uma redução relativa de *Enterococcus* no mecônio de recém-nascidos que teriam excesso de peso aos 3 anos de idade (Korpela et al., 2020) , assim como em amostras de leite de mães cujos filhos desenvolveram excesso de peso (Laursen et al., 2020)

Através da análise dos dados apresentados, coloca-se a hipótese de que a disbiose intestinal materna, associada a antibioterapia durante o período gestacional, pode causar uma alteração no processo fisiológico normal de colonização do intestino do feto, podendo associar-se ao início do desenvolvimento de uma microbiota fetal com características “obesogénicas”, causando alterações metabólicas e imunológicas com potenciais efeitos duradouros para a descendência.

De acordo com o referido, em 2020, dois estudos demonstraram que crianças com excesso de peso apresentavam uma microbiota diferente das restantes crianças com peso normal, sendo tais diferenças tão precoces como as observadas no mecônio dos recém-nascidos (Korpela et al., 2020; Tun et al., 2018), hipotetizando que as características do mecônio podiam prever o risco para o desenvolvimento de obesidade (Korpela et al., 2020).

De forma a combater a obesidade infantil e tendo em conta que não existe uma abordagem terapêutica com elevada taxa de eficácia, a prevenção torna-se essencial. Identificar possíveis fatores moduladores da microbiota intestinal materna poderá constituir uma abordagem futura. Esta modulação poderá ser equacionada através de estratégias de evicção, como a evicção de terapêutica antibiótica desnecessária ou prolongada durante a gravidez, mas também através de estratégias nutricionais ou inclusive utilização de probióticos.

Neste sentido, a comunidade científica tem procurado evidência sobre probióticos com potencial terapêutico na obesidade, ou na sua prevenção, inclusive durante a gravidez. Estudos recentes em animais já demonstraram que o uso terapêutico de dois probióticos, *Bacillus subtilis* R0179 e *Enterococcus faecalis* R0026, permitiu reverter o estado de obesidade em ratinhos (Huang et al., 2021). Em Humanos, alguns estudos também apresentam resultados animadores. Por exemplo, demonstrou-se que a administração de probióticos a crianças se associava a uma redução de peso estatisticamente significativa, a utilização de probióticos durante a gestação limitava o

ganho de peso excessivo em crianças que tinham excesso de peso aos 4 anos de idade, e ainda se relatam efeitos positivos dos probióticos em grávidas com excesso de peso, aumentando a sensibilidade à insulina e regulando o metabolismo da glicose (Wiciński et al., 2020).

Mais estudos em Humanos são essenciais para investigar o potencial terapêutico dos probióticos na obesidade e, posteriormente, a sua potencial utilização na prevenção do excesso de peso infantil, com aplicação ainda durante a gestação.

A evidência reunida na presente revisão abre portas à curiosidade científica sobre os mecanismos causais da disbiose intestinal materna e o impacto associado no excesso de peso infantil. É de realçar a qualidade metodológica dos estudos de coorte incluídos, tendo sido classificados como tendo “boa qualidade” segundo o *Newcastle–Ottawa scale method*. No entanto, são reconhecidas limitações na presente revisão, nomeadamente o reduzido número de resultados obtidos, impossibilitando o estabelecimento de associações robustas. Adicionalmente, apenas um estudo analisou a composição da microbiota intestinal da descendência.

No futuro será importante o desenvolvimento de mais estudos que permitam esclarecer o verdadeiro impacto da microbiota intestinal no excesso de peso, reconhecer o impacto do desenvolvimento da microbiota intestinal fetal na modulação das características metabólicas do indivíduo, quais as vias exatas para o seu estabelecimento, que fatores podem modular a mesma de forma prejudicial, qual a melhor altura para intervir e como atuar de forma eficaz.

6. Conclusão

De acordo com os estudos apresentados na presente revisão, constatou-se que o uso de antibioterapia durante a gravidez pode influenciar o normal desenvolvimento da microbiota da descendência e, por consequência, o desenvolvimento da criança e suas características metabólicas futuras. Tal hipótese foi demonstrada ao se constatar alterações na microbiota intestinal de crianças cujas mães foram expostas a antibioterapia durante a gravidez. Para além dos antibióticos administrados na grávida poderem influenciar a constituição da microbiota intestinal da descendência (Zhang, M et al., 2019), também se associaram a maior risco para a mesma desenvolver excesso de peso (Cassidy-Bushrow et al., 2018; Jess et al., 2019; Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019). A associação estabelecida é mais relevante de acordo com o trimestre em que é realizada a antibioterapia, destacando-se o segundo trimestre (Cassidy-Bushrow et al., 2018; Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019), o número superior de ciclos de antibioterapia efetuados (Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019) e o maior espetro de cobertura dos antibióticos (Jess et al., 2019).

De realçar que, apesar do número de resultados ser escasso para o estabelecimento de associações robustas, todos os 4 estudos coorte prospetivos incluídos na presente revisão foram avaliados como tendo “boa qualidade” segundo o *Newcastle–Ottawa scale method*.

Concluindo, os resultados apresentados parecem sustentar a premissa de que a antibioterapia durante o período gestacional poderá modular a microbiota intestinal materna e, por sua vez, o início do desenvolvimento da microbiota intestinal fetal, contribuindo para um risco acrescido de excesso de peso na descendência.

7. Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Professora Doutora Joana Sousa pela orientação, ensinamentos, disponibilidade e dedicação.

À Mestre Susana Henriques pelo apoio incansável e ensinamentos no âmbito da construção da pesquisa bibliográfica.

Deixo também um grande agradecimento à minha família, pais, avós, amigos pelo apoio em todo o meu percurso académico.

Ao David pela segurança e motivação que sempre me transmitiu.

À Inês, que sempre me fez crescer com o dobro da dedicação, e com quem partilho o dobro das vitórias.

Por último, gostaria de agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a minha evolução pessoal e profissional. Um genuíno obrigado a todos.

8. Bibliografia

- Altveş, S., Yildiz, H. K., & Vural, H. C. (2020). Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. In *Bioscience of Microbiota, Food and Health* (Vol. 39, Issue 2, pp. 23–32). BMFH Press. <https://doi.org/10.12938/BMFH.19-023>
- Aris, I. M., Rifas-Shiman, S. L., Li, L.-J., Kleinman, K., Coull, B. A., Gold, D. R., Hivert, M.-F., Kramer, M. S., & Oken, E. (2018). Pre-, Perinatal, and Parental Predictors of Body Mass Index Trajectory Milestones ARTICLE IN PRESS THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com. *The Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds>
- Arora, T., Singh, S., & Sharma, R. K. (2013). Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. In *Nutrition* (Vol. 29, Issue 4, pp. 591–596). <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.017>
- Barczyńska, R., Litwin, M., Sliżewska, K., Szalecki, M., Berdowska, A., Bandurska, K., Libudzisz, Z., & Kapuśniak, J. (2018). Bacterial microbiota and fatty acids in the faeces of overweight and obese children. *Polish Journal of Microbiology*, 67(3), 339–345. <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-041>
- Bervoets, L., Hoorenbeeck, K. van, Kortleven, I., Noten, C. van, Hens, N., Vael, C., Goossens, H., Desager, K. N., & Vankerckhoven, V. (2013). *Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study*. <http://www.gutpathogens.com/content/5/1/10>
- Blaser, M. (2011). *Stop the killing of beneficial bacteria*.
- Boutagy, N. E., McMillan, R. P., Frisard, M. I., & Hulver, M. W. (2016). Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? In *Biochimie* (Vol. 124, pp. 11–20). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>
- Broussard, J. L., & Devkota, S. (2016). The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. In *Molecular Metabolism* (Vol. 5, Issue 9, pp. 737–742). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.07.007>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., ... Burcelin, R.

- (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Cassidy-Bushrow, A. E., Burmeister, C., Havstad, S., Levin, A. M., Lynch, S. v., Ownby, D. R., Rundle, A. G., Woodcroft, K. J., Zoratti, E. M., Johnson, C. C., & Wegienka, G. (2018). Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *International Journal of Obesity*, 42(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.205>
- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). *Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women 1-3*. <https://academic.oup.com/ajcn/article/88/4/894/4649927>
- Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep23129>
- Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., le Chatelier, E., Almeida, M., Quinquis, B., Levenez, F., Galleron, N., Gougis, S., Rizkalla, S., Batto, J. M., Renault, P., Doré, J., Zucker, J. D., Clément, K., Ehrlich, S. D., Blottière, H., ... Layec, S. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464), 585–588. <https://doi.org/10.1038/nature12480>
- Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. v., Leung, J. M., Cho, I., Kim, S. G., Li, H., Gao, Z., Mahana, D., Zárata Rodriguez, J. G., Rogers, A. B., Robine, N., Loke, P., & Blaser, M. J. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 158(4), 705–721. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052>
- Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, H. W. J., Naylor, E., & Macfarlane, G. T. (1987). *Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood* (Vol. 28).
- Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(SUPPL. 1), 4554–4561. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>

- D'innocenzo, S., Biagi, C., & Lanari, M. (2019). Obesity and the mediterranean diet: A review of evidence of the role and sustainability of the mediterranean diet. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11061306>
- Duncan, S. H., Lopley, G. E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A. M., Louis, P., & Flint, H. J. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*, 32(11), 1720–1724. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). *Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora*. www.sciencemag.org/cgi/content/full/1110591/DC1
- Ferrarese, R. ; C. E. R. ; P. A. ; C. F. (2018). *Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome*. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
- Flandroy, L., Poutahidis, T., Berg, G., Clarke, G., Dao, M. C., Decaestecker, E., Furman, E., Haahnela, T., Massart, S., Plovier, H., Sanz, Y., & Rook, G. (2018). The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. In *Science of the Total Environment* (Vol. 627, pp. 1018–1038). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.288>
- Guarino, A., & Canani, R. B. (2016). Probiotics in Childhood Diseases: From Basic Science to Guidelines in 20 Years of Research and Development. In *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* (Vol. 63, pp. S1–S2). <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001220>
- Holzer, P., & Farzi, A. (2014). Neuropeptides and the microbiota- Gut-brain axis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 196–219. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_9
- Huang, J., Huang, J., Yin, T., Lv, H., Zhang, P., & Li, H. (2021). Enterococcus faecium R0026 combined with Bacillus subtilis R0179 prevent obesity-associated hyperlipidemia and modulate gut microbiota in C57BL/6 Mice. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(2), 181–188. <https://doi.org/10.4014/JMB.2009.09005>
- Jess, T., Morgen, C. S., Harpsøe, M. C., Sørensen, T. I. A., Ajslev, T. A., Antvorskov, J. C., & Allin, K. H. (2019). Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: A

- population-based nationwide cohort study. *Scientific Reports*, 9(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48065-9>
- Jiménez, E., Fernández, L., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Nueno-Palop, C., Narbad, A., Olivares, M., Xaus, J., & Rodríguez, J. M. (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current Microbiology*, 51(4), 270–274. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>
- Jiménez, E., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Olivares, M., Xaus, J., Fernández, L., & Rodríguez, J. M. (2008). Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in Microbiology*, 159(3), 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>
- Karlsson, C. L. J., Önnarfält, J., Xu, J., Molin, G., Ahrné, S., & Thorngren-Jerneck, K. (2012). The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity*, 20(11), 2257–2261. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.110>
- Karvonen, A. M., Sordillo, J. E., Gold, D. R., Bacharier, L. B., O'Connor, G. T., Zeiger, R. S., Beigelman, A., Weiss, S. T., & Litonjua, A. A. (2019). Gut microbiota and overweight in 3-year old children. *International Journal of Obesity*, 43(4), 713–723. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0290-z>
- Khan, M. J., Gerasimidis, K., Edwards, C. A., & Shaikh, M. G. (2016). Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. In *Journal of Obesity* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/7353642>
- Kim, K. N., Yao, Y., & Ju, S. Y. (2019). Short chain fatty acids and fecal microbiota abundance in humans with obesity: A systematic review and meta-analysis. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11102512>
- Korpela, K., Renko, M., Vänni, P., Paalanen, N., Salo, J., Tejesvi, M. v., Koivusaari, P., Ojaniemi, M., Pokka, T., Kaukola, T., Pirttilä, A. M., & Tapiainen, T. (2020). Microbiome of the first stool and overweight at age 3 years: A prospective cohort study. *Pediatric Obesity*, 15(11). <https://doi.org/10.1111/ijpo.12680>

- Krautkramer, K. A., Kreznar, J. H., Romano, K. A., Vivas, E. I., Barrett-Wilt, G. A., Rabaglia, M. E., Keller, M. P., Attie, A. D., Rey, F. E., & Denu, J. M. (2016). Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Molecular Cell*, *64*(5), 982–992. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.10.025>
- Kumari, M., & Kozyrskyj, A. L. (2017). Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. In *Obesity Reviews* (Vol. 18, Issue 1, pp. 18–31). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/obr.12484>
- Laursen, M. F. , L. M. W. , L. M. V. , L. A. , M. C. , M. K. F. , ... L. T. R. (2020). *Intestinal Enterococcus abundance correlates with excessive weight gain and increased plasma leptin in breastfed infants.*
- Li, G., Su, H., Zhou, Z., & Yao, W. (2014). Identification of the porcine G protein-coupled receptor 41 and 43 genes and their expression pattern in different tissues and development stages. *PLoS ONE*, *9*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097342>
- Liu, L., Li, P., Liu, Y., & Zhang, Y. (2019). Efficacy of Probiotics and Synbiotics in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. In *Digestive Diseases and Sciences* (Vol. 64, Issue 12, pp. 3402–3412). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05699-z>
- Ma, Y. Y., Li, L., Yu, C. H., Shen, Z., Chen, L. H., & Li, Y. M. (2013). Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, *19*(40), 6911–6918. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6911>
- Malas, M. A., Aslankoç, R., Üngör, B., Sulak, O., & Candir, Ö. (2004). The development of large intestine during the fetal period. *Early Human Development*, *78*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.03.001>
- Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2010). Obesity, diabetes, and gut microbiota: The hygiene hypothesis expanded? In *Diabetes Care* (Vol. 33, Issue 10, pp. 2277–2284). <https://doi.org/10.2337/dc10-0556>
- Neuman, H., Debelius, J. W., Knight, R., & Koren, O. (2015). Microbial endocrinology: The interplay between the microbiota and the endocrine system. In *FEMS Microbiology*

Reviews (Vol. 39, Issue 4, pp. 509–521). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fuu010>

Nirmalkar, K., Murugesan, S., Pizano-Zárate, M. L., Villalobos-Flores, L. E., García-González, C., Morales-Hernández, R. M., Nuñez-Hernández, J. A., Hernández-Quiroz, F., Romero-Figueroa, M. D. S., Hernández-Guerrero, C., Hoyo-Vadillo, C., & García-Mena, J. (2018). Gut microbiota and endothelial dysfunction markers in obese Mexican children and adolescents. *Nutrients*, *10*(12).
<https://doi.org/10.3390/nu10122009>

O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. In *EMBO Reports* (Vol. 7, Issue 7, pp. 688–693). <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>

Padrão alimentar mediterrânico: Promotor de saúde. (2016).

Perez, P. F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Segura-Roggero, I., Schiffrin, E. J., & Donnet-Hughes, A. (2007). Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? *Pediatrics*, *119*(3).
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-1649>

Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, *10*, S49–S66.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>

Rampelli, S., Guenther, K., Turrone, S., Wolters, M., Veidebaum, T., Kourides, Y., Molnár, D., Lissner, L., Benitez-Paez, A., Sanz, Y., Fraterman, A., Michels, N., Brigidi, P., Candela, M., & Ahrens, W. (2018). Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Communications Biology*, *1*(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0221-5>

Rasmussen, S. H., Shrestha, S., Bjerregaard, L. G., Ängquist, L. H., Baker, J. L., Jess, T., & Allin, K. H. (2018). Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *20*(6), 1508–1514. <https://doi.org/10.1111/dom.13230>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing

- ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Romano-Keeler, J., & Weitkamp, J. H. (2015). Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. In *Pediatric Research* (Vol. 77, pp. 189–195). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.163>
- Sanchez, M., Panahi, S., & Tremblay, A. (2015). Childhood obesity: A role for gut microbiota? In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 12, Issue 1, pp. 162–175). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph120100162>
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190–195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- Simpson, H. L., & Campbell, B. J. (2015). Review article: Dietary fibre-microbiota interactions. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42(2), 158–179. <https://doi.org/10.1111/apt.13248>
- Sun, L., Ma, L., Ma, Y., Zhang, F., Zhao, C., & Nie, Y. (2018). Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. In *Protein and Cell* (Vol. 9, Issue 5, pp. 397–403). Higher Education Press. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0546-3>
- Thuny, F., Richet, H., Casalta, J. P., Angelakis, E., Habib, G., & Raoult, D. (2010). Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS ONE*, 5(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009074>
- Tun, H. M., Bridgman, S. L., Chari, R., Field, C. J., Guttman, D. S., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Sears, M. R., Scott, J. A., & Kozyrskyj, A. L. (2018). Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatrics*, 172(4), 368–377. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5535>
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C.,

- Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, *457*(7228), 480–484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- Turnbaugh, P. J., Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Translational Medicine*, *1*(6). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>
- Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews*, *70*(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
- Vallianou, N., Dalamaga, M., Stratigou, T., Karampela, I., & Tsigalou, C. (2021). Do Antibiotics Cause Obesity Through Long-term Alterations in the Gut Microbiome? A Review of Current Evidence. In *Current Obesity Reports* (Vol. 10, Issue 3, pp. 244–262). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00438-w>
- Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., Tsigalou, C., & Dalamaga, M. (2020). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. In *Current obesity reports* (Vol. 9, Issue 3, pp. 179–192). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>
- Wang, B., Liu, J., Zhang, Y., Yan, C., Wang, H., Jiang, F., Li, F., & Zhang, J. (2018). Prenatal Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Obesity in a Multicenter Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, *187*(10), 2159–2167. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy122>
- Wells G, S. B. O. D. et al. (2014). *Newcastle–Ottawa quality assessment scale cohort studies*.
- Wiciński, M., Gębalski, J., Gołębiewski, J., & Malinowski, B. (2020). Probiotics for the treatment of overweight and obesity in humans—a review of clinical trials. In *Microorganisms* (Vol. 8, Issue 8, pp. 1–26). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081148>
- World Health Organization. (2000a). *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. World Health Organization.

World Health Organization. (2000b). *WHO Technical Report Series OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC.*

World Health Organization. (2009). *Global Health Risks : Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks.* World Health Organization.

World Health Organization. (2021a). *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Report on the fourth round of data collection.*
<http://apps.who.int/bookorders>.

World Health Organization. (2021b, June 9). *Obesity and overweight.*

Wu, G. D., Compher, C., Chen, E. Z., Smith, S. A., Shah, R. D., Bittinger, K., Chehoud, C., Albenberg, L. G., Nessel, L., Gilroy, E., Star, J., Weljie, A. M., Flint, H. J., Metz, D. C., Bennett, M. J., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2016). Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*, 65(1), 63–72.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308209>

Zhang, M., Differding, M. K., Benjamin-Neelon, S. E., Østbye, T., Hoyo, C., & Mueller, N. T. (2019). Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/s12941-019-0318-9>