

## ***Relação da Microbiota Intestinal com Obesidade em Mulheres durante a Menopausa***

Daiani Cristina Savi<sup>1</sup>, Joycy Sybely do Nascimento<sup>1</sup>, Nicole Oeschler<sup>1</sup>, Sara Victoria Hudler Stahn<sup>1</sup>

### REVISÃO INTEGRATIVA

#### **RESUMO**

A obesidade representa um grave problema e um fator de risco para o indivíduo obeso, por desencadear o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) e outras complicações. Vários fatores estão associados ao ganho de peso, incluindo hábitos de vida, alimentação e pré-disposição. Mas, além disso, a microbiota intestinal também está fortemente relacionada a este processo. A microbiota intestinal diz respeito à colonização de diferentes microrganismos na região do intestino. A regulação e o equilíbrio desta garante que a homeostase do metabolismo ocorra. O desequilíbrio associado ao ganho de peso está, especialmente, ligado a relação dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, sendo estes associados a regulação e homeostase da recuperação energética e gasto calórico. A menopausa também representa um importante fator no desenvolvimento da obesidade. A queda dos níveis de estrogênio favorece o acúmulo de gordura e sobrepeso, devido à mudança de acúmulo de gordura para a região abdominal e influenciando na resistência à leptina. Assim, existe a associação entre esses três fatores, de forma que a alteração na microbiota é capaz de influenciar na regulação do equilíbrio energético e na desconjugação do estrogênio. Ainda, o uso de pré e probióticos tem sido descrito como eficiente na correção da disbiose e minimizando sintomas e processos inflamatórios vividos na menopausa associada a obesidade.

**Palavras-chave:** Microbiota, Obesidade, Menopausa.

# Relationship of gut microbiota with obesity in women during menopause

## ABSTRACT

Obesity represents a serious problem and a risk factor for the obese individual, as it triggers the development of non-communicable chronic diseases (NCDs) and other complications. Several factors are associated with weight gain, including lifestyle habits, diet and predisposition. But, in addition, the intestinal microbiota is also strongly related to this process. The intestinal microbiota concerns the colonization of different microorganisms in the intestine region. The regulation and balance of this ensures that metabolism homeostasis occurs. The imbalance associated with weight gain is especially linked to the relationship between the Firmicutes and Bacteroidetes phyla, which are associated with the regulation and homeostasis of energy recovery and caloric expenditure. Menopause also represents an important factor in the development of obesity. The drop in estrogen levels favors the accumulation of fat and overweight, due to the shift of fat accumulation to the abdominal region and influencing resistance to leptin. Thus, there is an association between these three factors, so that the alteration in the microbiota is capable of influencing the regulation of energy balance and estrogen deconjugation. Furthermore, the use of pre and probiotics has been described as efficient in correcting dysbiosis and minimizing symptoms and inflammatory processes experienced in menopause associated with obesity.

**Keywords:** Quality of life, Satisfaction, Mucus-supported complete denture, Implant-supported complete denture.

Instituição afiliada – CENTRO UNIVERSITÁRIO – CATÓLICA DE SANTA CATARINA

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 30 de Janeiro e publicado em 20 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p1783-1808>

**Autor correspondente:** *Daiani Cristina Savi* - [Daiani.savi@catolicasc.org.br](mailto:Daiani.savi@catolicasc.org.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

Obesidade é definida como uma condição em que há o acúmulo excessivo de gordura corporal. Surge através do balanço energético positivo, ou seja, ingestão energética maior que o gasto. As consequências e os prejuízos à saúde podem ser os mais variados, de acordo com a situação de cada indivíduo obeso. Mas de forma geral, a obesidade está associada a altos riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, distúrbios do aparelho locomotor, dislipidemias, Diabetes tipo 2, além de certos tipos de cânceres (1). Neste sentido, a obesidade representa um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, pois as complicações associadas geram altos custos à saúde pública (2).

A obesidade está fortemente relacionada com hábitos de vida e questões socioculturais e podem culminar no acúmulo de gordura. Além destes, fatores genéticos também podem estar relacionados com o desenvolvimento da obesidade (3). Entre os fatores associados a esse processo, há fortes evidências da relação da obesidade com a microbiota intestinal. A microbiota intestinal diz respeito à colonização no intestino por variados grupos bacterianos, influenciando em diversos processos fisiológicos do corpo humano (4).

A microbiota intestinal em estado de equilíbrio pode contribuir de diversas maneiras para a fisiologia do corpo humano, como a resistência à colonização de microrganismos patogênicos, imuno-modulação e contribuição nutricional, fornecendo fontes energéticas e de vitaminas. O processo de disbiose, ou seja, o desequilíbrio na microbiota pode burlar esses mecanismos, alterando a permeabilidade intestinal, interferindo na absorção de nutrientes e contribuindo para o crescimento de bactérias patogênicas e é capaz de gerar um quadro inflamatório, influenciando na saúde intestinal e outros processos (5).

A microbiota pode ser modulada, principalmente através da alimentação. O consumo de alimentos adequados e em quantidades certas permite o equilíbrio da microbiota. Uma má alimentação favorece o crescimento de bactérias não favoráveis. Assim, altera a permeabilidade da barreira intestinal, favorece a entrada de outros microrganismos, altera o trânsito intestinal e pode favorecer o ganho de peso, aumentando a absorção intestinal de monossacarídeos e ácidos graxos de cadeia curta, bem como a conversão dos mesmos em outros lipídeos e maior deposição de gordura nos adipócitos, de forma que a alteração da composição da microbiota intestinal pode estar



relacionada com o ganho de peso (6).

O climatério, que abrange o período conhecido como menopausa, provoca diversas alterações hormonais e corporais no corpo da mulher, incluindo mudança do padrão de distribuição e acúmulo de gordura (7). Com a queda dos níveis de estrogênio a gordura em

excesso tende a se ligar com receptores da gordura visceral, concentrada na região abdominal, além de contribuir para aumento dos adipócitos e redução do metabolismo (8).

Como forma de auxiliar no processo de obesidade, especialmente para as mulheres durante a menopausa, tem sido avaliado o uso de prebióticos, probióticos e simbióticos, além da tentativa de amenizar os sintomas sofridos durante esse período. Esses compostos agem diretamente na microbiota intestinal, fornecendo bactérias benéficas e/ou alimentos para o seu crescimento, de forma a auxiliar na disbiose, conseqüentemente agindo nos fatores associados(9).

Sendo assim, mulheres durante a menopausa representam um alto risco para o desenvolvimento de obesidade e demais complicações, além de intensificar os sintomas aparentes. Considerando a obesidade como um grave problema de saúde pública, a sua relação com o desequilíbrio da microbiota intestinal e a menopausa como um dos fatores associados ao aumento de peso, cabe à pesquisa científica avaliar a relação dos fatores obesidade, microbiota e menopausa.

## **METODOLOGIA**

Foi utilizada a metodologia de revisão integrativa, com a finalidade de analisar a relação da microbiota intestinal com a obesidade em mulheres durante o período da menopausa, partindo de uma revisão bibliográfica para concretizar o presente artigo. A presente revisão utilizou outros artigos de revisão para o racional teórico e ensaios clínicos para análise.

Para isso, artigos para racional teórico foram selecionados conforme importância para a revisão, buscados em diferentes bases de dados e selecionados aqueles com relevância teórica acerca da revisão.

A seleção de ensaios clínicos foi baseada em estudos buscados em 2022 e 2023, presentes nas bases de dados Pubmed e Scielo. Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: estudos dos últimos 15 anos, nos idiomas inglês e português, bem como a disponibilidade online, com texto na íntegra e gratuito. Além disso, foram selecionados apenas os ensaios finalizados, com resultados e discussão concretizados. Os critérios de exclusão foram: teses, revisão de literatura, ensaios clínicos incompletos e sem resultados conclusivos

Para a busca, foram utilizados os termos como: “microbiome”, “microbiota”, “gut microbiota”, “intestinal microbiota”, “gastrointestinal microbiome”, “obesity”, “menopause”, “microbiota intestinal”, “microbioma gastrointestinal”, “obesidade”, “menopausa”, “climatério”, e a

combinação dos mesmos.

## **RESULTADOS**

### **OBESIDADE E SUAS COMPLICAÇÕES**

O tecido adiposo é o responsável por estocar gordura, que conta com os adipócitos, células especializadas que armazenam lipídios na forma de triacilglicerol. Além disso, sabe-se que o tecido adiposo possui comunicação com o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal, e funciona como uma glândula endócrina, secretando uma variedade de peptídeos, adipocitocinas e hormônios (12).

A obesidade se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura. Normalmente está associada a alimentação e estilo de vida. Entretanto, também há evidências de que alterações genéticas no gene que codifica o peptídeo leptina, pode levar à maior propensão ao desenvolvimento de sobrepeso e obesidade. A leptina é responsável por informar ao hipotálamo o tamanho das reservas de gordura, levando a redução da ingestão energética e aumento do gasto calórico. No entanto, indivíduos obesos são identificados com altos níveis de leptina, o que leva a acreditar na resistência aos efeitos da mesma (10). Independente da causa, a obesidade desencadeia maior risco para doenças como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, asma, problemas renais, diferentes tipos de câncer e outros (11).

O tecido adiposo está relacionado com a síntese de interleucina-6 (IL-6) e TNF-alfa, citocinas pró-inflamatórias e que são encontradas em maior concentração em indivíduos obesos. Assim, é gerado um quadro inflamatório brando e crônico. Além dessas, gera outras citocinas e enzimas em quantidades inadequadas, interferindo na ação da insulina, do sistema renina-angiotensina, o que explica a alta atividade deste tecido e sua relação com outras doenças e condições crônicas (12, 13).

### **MICROBIOTA INTESTINAL**

A microbiota intestinal é definida como um conjunto de microrganismos que colonizam a região do intestino. A formação da microbiota inicia-se com o nascimento, sendo colonizada a partir de diferentes contatos como o parto, ambiente e amamentação. Até os dois anos de idade a microbiota é formada e após, é modificada conforme alimentação, exposição e estilo de vida (14, 15).

A diversidade da microbiota pode variar de indivíduo para indivíduo, de acordo com a genética, hábitos alimentares e fatores de exposição, que podem alterar a composição desta. As bactérias intestinais, em indivíduos saudáveis, são classificadas em quatro filos principais, Firmicutes,

Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria, desempenhando um papel fundamental na saúde por meio de ações protetoras, auxiliando na inibição de patógenos, mantendo a integridade da mucosa, modulando o sistema imune, síntese de vitaminas, além da degradação de alimentos (16).

Entretanto, os filos Firmicutes e Bacteroidetes predominam na microbiota intestinal representando mais de 90% de toda comunidade bacteriana, com uma maior relevância do filo Firmicutes (16).

Dentro de cada filo bacteriano, estão presentes diversos gêneros. Em uma microbiota intestinal considerada normal e saudável, as bactérias mais abundantes são *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* e *Clostridium*, pertencentes aos filos Bacteroidetes e Firmicutes (17).

A disbiose, condição de desequilíbrio da microbiota intestinal, surge a partir de fatores que influenciam na composição, como a alimentação, e configura uma situação de risco, fazendo com que bactérias nocivas estejam em maior quantidade. Diversas situações podem levar a essa condição, como a má alimentação, principalmente pobre em frutooligossacarídeos (carboidratos não digeríveis, os quais são utilizados por bactérias benéficas para seu desenvolvimento), uso indiscriminado de antibióticos e outros medicamentos anti-inflamatórios, algumas doenças, além das condições de pH e trânsito do trato gastrointestinal (5).

Normalmente a ingestão de alimentos ricos em fibras funciona como fonte energética para as bactérias Bacteroidetes, que fermentam os frutooligossacarídeos, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, propionato e butirato. Esse processo de fermentação permite a redução do pH intestinal, inibindo o crescimento das Firmicutes (18).

Os enterócitos e colonócitos, células epiteliais da mucosa intestinal com junções firmes entre as células, estabelecem a integridade da barreira intestinal. Bactérias da microbiota são capazes de se ligar às adesões e auxiliar no mantimento desta barreira, impedindo que bactérias patogênicas e outras substâncias sejam mais facilmente absorvidas e entrem na corrente sanguínea. A disbiose impede esse processo normal e torna o indivíduo com um processo inflamatório (18).

Além disso, bactérias benéficas são capazes de fermentar oligossacarídeos e formar ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), sendo uma importante fonte nutricional para os colonócitos, chamando esse processo de salvamento energético. Além disso, bactérias específicas são capazes de sintetizar vitaminas e nutrientes importantes (19).

Além da barreira intestinal, há o tecido linfóide ligado ao intestino (GALT). Juntos, são capazes de reconhecer patógenos, estimular a produção de mediadores inflamatórios e realizar o transporte do patógeno para o tecido linfóide, a fim de haver a ação fagocítica por macrófagos e neutrófilos.

Quando há disbiose, esse e os outros processos não são efetivos, alterando a resposta imune, fonte nutricional, integridade e trânsito intestinal (19).

## **RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE**

De acordo com as bactérias presentes na microbiota intestinal, os processos de balanço energético, extração de energia da dieta, aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), lipogênese e outros que influenciam na homeostase energética, podem ser alterados e influenciar no fenótipo magro ou gordo (15).

Uma dieta rica em gordura pode aumentar a população de Firmicutes e diminuir a de Bacteroidetes, tornando a microbiota desequilibrada. Considerando isso, existe a relação de diferenças na composição da microbiota intestinal de pessoas obesas e propensas a ganho de peso e pessoas magras (20).

Considerando a relação do ganho de peso com a alteração da microbiota intestinal, estudos sugerem que a principal linha de pesquisa está voltada para a relação Firmicutes/Bacteroidetes. Em indivíduos normais, o filo predominante é Firmicutes. Nesse caso, a proporção Firmicutes/Bacteroidetes está baixa, enquanto em indivíduos obesos o aumento de Firmicutes e a diminuição de Bacteroidetes faz com que a proporção aumente (21).

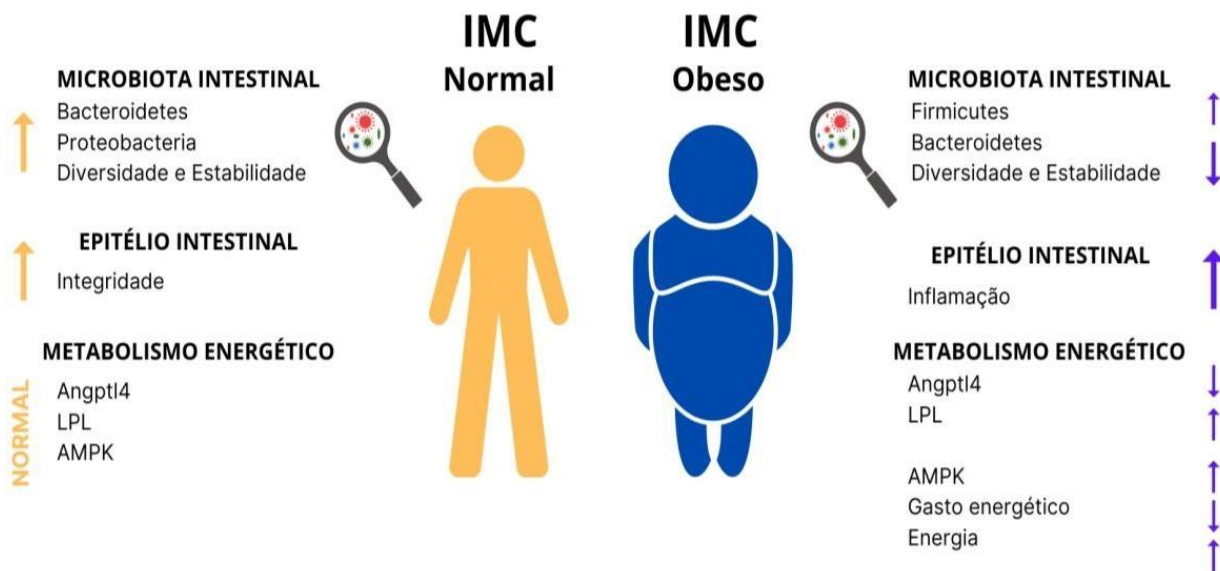
Bacteroidetes são bactérias Gram negativas, com parede celular menos espessa, e possuem características fermentativas, como a decomposição de açúcares em fonte de energia, trazendo benefícios ao metabolismo. Firmicutes são Gram positivas, com parede celular mais espessa, e com características opostas, pois expressa genes que permitem a extração de energia e lipogênese com maior facilidade (22).

O processo de obesidade está ligado à alimentação rica em gordura, de forma que gera consequências sobre a microbiota, e esta é capaz de regular a expressão de genes que promovem a deposição de lipídios em adipócitos (23). Um dos mecanismos para a obesidade é a alteração na expressão do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAPJ). Também conhecido como Angptl4 (do inglês, angiopoietina-like 4), que é uma proteína expressa em células epiteliais e adipócitos que tem como função inibir a ação do LPL (lipase lipoprotéica). A LPL é uma enzima que participa dos processos de hidrólise de triglicerídeos para serem estocados nos adipócitos (24). A disbiose possibilita a diminuição da expressão de Angptl4, suprimindo sua função e aumentando a atividade de LPL, contribuindo para maior acúmulo de gordura (25).

Outra via da regulação energética relaciona-se com a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), uma enzima capaz de ser ativada em baixos níveis de ATP (adenosina



trifosfato), a fim de inativar as vias metabólicas que consomem ATP e ativar outras vias que produzem ATP. Em indivíduos obesos, a microbiota regula e aumenta a atividade dessa enzima, fazendo com que diminua o gasto energético da célula e aumente a disponibilidade de energia (25). A figura 1 representa um esquema com as respectivas diferenças de microbiota e as vias metabólicas mencionadas, considerando um indivíduo com IMC normal e outro com IMC obeso.



**Figura 1** - Esquema microbiota intestinal e vias metabólicas IMC normal e IMC obeso

Um estudo desenvolvido com 75 pacientes (homens e mulheres) com diferentes Índices de Massa Corporal (IMC), analisou amostras fecais através do método de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para amplificação da região 16S rRNA, a fim de identificar qualitativa e quantitativamente as bactérias da microbiota intestinal de cada indivíduo. Assim, foi identificado um aumento proporcional do filo Firmicutes com o IMC, sendo possível associar com o aumento de peso (26).

Corroborando com os dados acima, outro estudo avaliou a relação da microbiota intestinal com obesidade em camundongo. Para isso aplicou uma dieta rica em gordura e em açúcar, semelhante à alimentação adotada por humanos nos dias atuais. Os animais foram submetidos a esta alimentação durante 7 dias. Após esse período, comparando com amostras iniciais do teste, foi observado um aumento do filo Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes, e o ganho de peso nos animais (27).

Ainda, foi observado que em pacientes que realizaram gastrectomia vertical laparoscópica (LSG), apresentaram uma mudança na composição e relação Firmicutes/Bacteroidetes. Nesta, foi

identificado a diminuição do Filo Firmicutes e aumento de Bacteroidetes, associado a diminuição de peso dos pacientes (8, 27).

Sendo assim, a microbiota alterada é capaz de regular os processos de extração, transporte e armazenamento de gordura, contribuindo para o ganho de peso. Uma dieta desequilibrada e fatores inerentes ao indivíduo podem contribuir para que isso ocorra de forma ainda mais intensa.

## **MENOPAUSA E OBESIDADE**

Os principais hormônios associados a regulação hormonal feminina são o estrogênio e a progesterona. O padrão de regulação e níveis destes indicam o período hormonal em que a mulher se encontra e os acontecimentos, como menarca, liberação de óvulos, manutenção da gestação e climatério (28).

Um importante marco da vida de uma mulher é o climatério, que compreende a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo. O climatério não implica em uma fase pontual, pois abrange a pré-menopausa, perimenopausa, menopausa e pós menopausa. Cada momento possui suas características hormonais e sintomatológicas, sendo diferenciadas por essas. Esse período possui um grande significado, pois nele ocorrem variadas mudanças, especialmente hormonais, contribuindo para a alteração da fisiologia e metabolismo (29).

O climatério é caracterizado, principalmente, pelo declínio do estrogênio, mudanças provocadas pela falência ovariana. O estrogênio é um termo que engloba hormônios esteroides secretados, em maior parte, pelo ovário. Possuem a função de estimular o crescimento e maturação das características femininas, crescimento e acúmulo de gordura nas mamas, estimula a produção de colágeno presente na pele, produção de muco cervical, estimula a produção de células epiteliais da vagina, manutenção da gravidez, além da sua relação com a síntese de neurotransmissores, entre outras funções (30).

A mudança nos níveis de estrogênio pode ter uma relação íntima com o ganho de peso e desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, dada a mudança de distribuição de gordura corporal e da alteração do metabolismo lipídico. Com níveis normais de estrogênio, o excesso de gordura tende a se ligar no tecido subcutâneo, devido a afinidade de receptores. Com a queda do nível de estrogênio, os receptores da gordura visceral passam a ser mais ativos e o excesso é acumulado na região abdominal (31).

A obesidade desregula sistemas de recompensa cerebral, desencadeando processos de resistência, por exemplo à leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo, que sinaliza ao cérebro a saciedade. Quando esta sinalização não funciona adequadamente, o mecanismo não

ocorre e favorece o aumento da ingestão calórica (32). A leptina tem ação mediada por seus receptores que se encontram tanto no SNC (Sistema Nervoso Central) quanto em tecidos periféricos, este hormônio age no cérebro, em neurônios, estimulando a expressão de neuropeptídeos que interagem com sinais periféricos agindo no controle da ingestão alimentar (33). O tecido adiposo é responsável pela produção e secreção deste hormônio, quanto mais tecido adiposo maior será a sua produção e secreção de leptina, mais saciedade. Em pessoas obesas, ocorre o aumento circulante da leptina e o organismo não responde adequadamente à quantidade exagerada excretada, gerando a hiperleptinemia. Isso acontece devido a alteração no receptor de leptina ou deficiência no transporte da barreira hematoencefálica, denominando-se assim resistência à leptina (32). Outro estudo mostra que o processo de menarca se inicia com aumento do tecido adiposo, que desencadeia o aumento das concentrações de leptina sanguínea, e, quando chega a determinado nível, estimula a liberação de GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofina) pelo hipotálamo, e início do seu ciclo menstrual. Sendo assim, o primeiro fator desencadeador da menarca seria o aumento do tecido adiposo, em que o estrógeno atua positivamente estimulando a secreção de leptina (34). Os estrogênios e o tecido adiposo são estimulantes para a expressão da leptina, enquanto andrógenos inibem a leptina. Sendo assim, a mulher climatérica, com a queda dos níveis de estrogênio, tende a acumular mais gordura. E ainda assim, apresentar altos níveis de leptina, podendo levar à resistência (33).

A figura 2, representa um esquema com as alterações mencionadas, bem como as diferenças entre uma mulher na menopausa com IMC normal e outra mulher na menopausa com IMC obeso, a fim de resumir as informações.

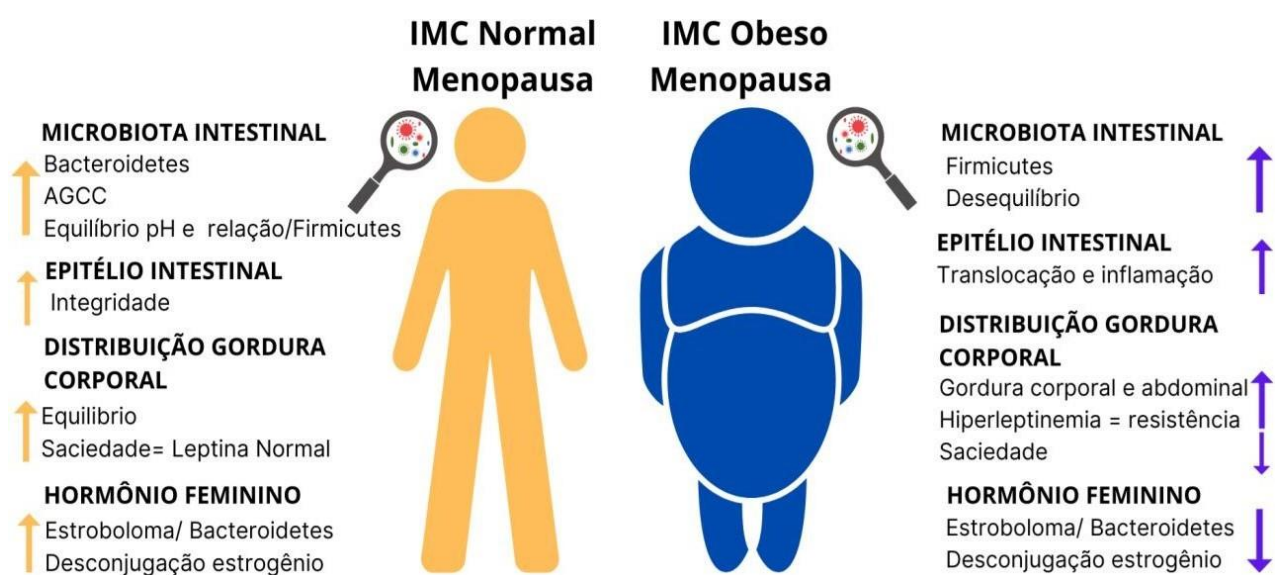


Figura 2 - Esquema microbiota intestinal e hormônios na menopausa em uma mulher com IMC

normal e com IMC obeso

Em um estudo transversal que avaliou 200 mulheres climatéricas, de 40 a 65 anos, apresentou uma média de IMC (Índice de Massa Corporal) de 30,1 kg/m<sup>2</sup>, indicando obesidade grau 1. Outra avaliação, utilizando o índice de relação cintura/quadril (RCQ), indicou uma média de 0,91 cm, o que representa a obesidade do tipo androide, em que a gordura está mais localizada na região abdominal (35). Assim, associa-se fortemente às alterações hormonais e hábitos de vida com o ganho de peso (36).

### **INFLUÊNCIA DA MENOPAUSA NA MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE EM MULHERES**

Durante a transição fisiológica no climatério as mulheres sofrem alterações no perfil metabólico que resultam em um aumento progressivo da gordura corporal e alteração na distribuição do tecido adiposo, contribuindo como consequência para prevalência do sobrepeso e obesidade. A obesidade torna-se evidente muitas vezes no climatério devido aos mecanismos de alterações hormonais, como a diminuição do estrogênio e progesterona (37). Em mulheres na pré-menopausa a biossíntese de estrogênios ocorre principalmente nos ovários, em mulheres obesas na menopausa, essa biossíntese de estrogênio acontece principalmente no tecido adiposo (38).

Estudos revelam que uma parte da microbiota intestinal, chamada estroboloma, pode influenciar os níveis séricos de estrogênio, e isso se deve aos genes bacterianos ali presentes, cujos produtos são capazes de metabolizar e elevar os níveis de estrogênios. Esses microrganismos secretam enzimas chamadas  $\beta$ -glucuronidase, que no intestino desconjugam o estrogênio que estava conjugado com grupos glucurônico ou sulfato para ser eliminado. Com isso, o mesmo volta circular livremente pela corrente sanguínea e se liga aos receptores de estrogênio presentes em diferentes tipos celulares ao longo do corpo, como no tecido adiposo (39).

Dentre as principais bactérias que compõem esse estroboloma e produzem essas enzimas  $\beta$ -glucuronidase, temos as bactérias do filo Bacteroidetes, que ajudam regular o processo de reabsorção e excreção de estrogênio (40).

Para melhor compreensão da regulação da quantidade de estrogênios, é importante lembrar que o fígado faz a conversão de substâncias tóxicas em substâncias solúveis que serão excretadas pela bile, ou seja, tornando essa substância mais polar e facilmente excretada, conjugando e inativando substâncias para serem excretadas. O estrogênio também passa por esse processo no fígado, passando pelo intestino, bile e excreção fecal (41).

Em uma mulher com eubiose, o estrogênio é desconjugado pela enzima  $\beta$ -glucuronidase,

produzida pelo grupo bacteriano estroboloma, que devolve o hormônio para a circulação sanguínea e tecidos. Assim, aumentam-se os níveis plasmáticos do mesmo. Ou seja, a microbiota intestinal desempenha um papel na reativação/retenção de estrogênio. A reciclagem entero-hepática de hormônios esteroidessexuais pela microbiota intestinal pode ser um importante determinante dos níveis sistêmicos de hormônios sexuais pós-menopausa (39).

Ao contrário deste cenário, se a microbiota gastrointestinal entra em desequilíbrio, com predomínio de Firmicutes, diminui a produção de  $\beta$ -glucuronidase e por consequência a desconjugação do estrogênio. Assim, altera o nível hormonal circulante e a baixa do estrogênio contribui para o ganho de peso (40).

Neste sentido, estudos demonstram que mulheres na pré-menopausa tem uma maior abundância de bactérias Bacteroidetes, como por exemplo *Prevotella*, *Ruminococcus* e *Roseburia*, que realizam a desconjugação do estrogênio, em comparação com mulheres na menopausa, onde prevalecem as bactérias Firmicutes que não realizam o mesmo processo (38). A lista de bactérias que auxiliam na desconjugação estrogênica e outras que não auxiliam pode ser visualizada na Tabela 1.

**Tabela 1** - Bactérias e sua correlação com a desconjugação do estrogênio

<b>Bactérias que auxiliam na desconjugação do estrogênio</b>	<b>Bactérias que não auxiliam na desconjugação do estrogênio</b>
<i>Acholeplasmataceae</i>	<i>Butyricimonas</i>
<i>Alistipes sp</i>	<i>Clostridiaceae (Clostridium sp.)</i>
<i>Brachyspira</i>	<i>Comamonadaceae</i>
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Doréia</i>
<i>Cloacibacillus porcorum</i>	<i>Familia Pasteurellaceae (Haemophilus sp., Haemophilus parainfluenzae)</i>
<i>Clostridium neonatale</i>	<i>Familia Bacteroidaceae (Bacteroides sp., Bacteroides stercoris, Bacteroides Mediterranea massilensis, Bacteroides pectinophilus)</i>
<i>Enterococcaceae</i>	<i>Lentisphaerae</i>
<i>Erysipelotrichaceae</i>	<i>Prevotellaceae (Prevotella sp.)</i>
<i>Micrococcales</i>	<i>Sutterella</i>
<i>Roseburia</i>	-
<i>Ruminococcus</i>	-

Outros estudos encontraram diminuição da diversidade do microbioma intestinal em mulheres pós-menopausa ou com estrogênio em concentrações mais baixo em relação à pré-menopausa. Descobriram menor quantidade de *Ruminococcus*, que são fermentadores defibras e

produtores de ácidos graxos de cadeia curta, e maior abundância de *Butyricimonas*, *Doréia*, *Prevotella*, *Sutterella* e *Bacteroides*, associadas à obesidade em vários estudos, em mulheres na pós-menopausa ou com estrogênio mais baixo comparado na pré-menopausa (39).

Essa produção de ácidos graxos de cadeia curta, realizada pela *Ruminococcus* citada anteriormente, acontece através desta fermentação de frutoligossacarídeo, as fibras ingeridas, reduzindo o pH intestinal deixando mais ácido, favorecendo o crescimento deste grupo bacteriano, as Bacteroidetes, que se desenvolvem em ambientes mais ácidos (18).

Portanto esta relação entre Firmicutes e Bacteroidetes é de grande importância, ao ingerir mais fibras (frutoligossacarídeos), através de uma alimentação mais saudável, além de favorecer o emagrecimento também servirá como fonte nutricional para essas bactérias benéficas. Mas caso a dieta seja mais rica em gorduras, estará fornecendo fonte nutricional para aumentar a proporção entre Firmicutes/Bacteroidetes, favorecendo a inflamação constante e obesidade associada (42).

Ainda em nível de espécie, mais um estudo revela que mulheres na pós-menopausa apresentaram maior abundância de espécies pertencentes às famílias Pasteurellaceae (*Haemophilus* sp., *Haemophilus parainfluenzae*), Bacteroidaceae (*Bacteroides* sp., *Bacteroides stercoris*, *Mediterranea massiliensis*, *Bacteroides pectinophilus*), Prevotellaceae (*Prevotella* sp.), família Clostridiaceae (*Clostridium* sp.), Comamonadaceae e Lentisphaerae em contrapartida menor abundância de espécies como *Ruminococcus neonatale*, *Alistipes* sp., *Cloacibacillus porcorum*, *Brachyspira*, e das famílias Erysipelotrichaceae, Acholeplasmataceae, Enterococcaceae, Micrococcales e Christensenellaceae, em comparação com mulheres na pré-menopausa (38).

Além da relação da microbiota intestinal com menopausa e com a obesidade, existe a relação com processos cerebrais dando enfoque para comportamento emocional de ansiedade e saciedade. Isto acontece através do eixo microbiota-intestino-cérebro. Os autores sugerem uma comunicação bidirecional entre cérebro e intestino através do sistema nervoso entérico (SNE). Essa comunicação pode ocorrer também através da síntese de neurotransmissores, por exemplo, sabe-se que mais de 90% da serotonina é produzida pelas bactérias da microbiota intestinal, A serotonina é um hormônio neurotransmissor, que atua no cérebro regulando a ansiedade e apetite (43).

Também neste período de menopausa e excesso de tecido adiposo e hiperleptinemia, causando resistência a leptina, ou seja, redução de estrogênio acompanhado de alteração da massa corpórea, contribuindo para excesso de leptina e sua resistência, diminuindo a saciedade, favorecendo excesso de peso (33, 43).

## **USO DE PRÉ-BIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS E SEUS BENEFÍCIOS ACOMORBIDADES**



## DECORRENTES DA MENOPAUSA

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos regularmente e em quantidades adequadas, são capazes de produzir resultados positivos à saúde. A ingestão desses microrganismos é capaz de promover o equilíbrio da microbiota intestinal através do estímulo a proliferação de bactérias benéficas, reforçar os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro, conferindo proteção contra patógenos, auxiliando também na melhora da absorção de nutrientes e minerais pelo intestino, bem como aumentando a produção de vitaminas e enzimas digestivas (44, 45).

As ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias provocadas pela ingestão de probióticos também são capazes de estimular a diminuição da permeabilidade da mucosa intestinal, o que pode explicar, em partes, possíveis efeitos benéficos a determinadas comorbidades relacionadas a menopausa como a osteopenia, osteoporose e periodontite. Durante a menopausa, a influência da redução do estrogênio, hormônio atuante também na inibição dos osteoclastos, células participantes dos processos de reabsorção e remodelação do tecido ósseo, faz com que haja uma maior reabsorção óssea, promovendo a perda óssea (9).

A microbiota relaciona-se com estas comorbidades através da comunicação de mecanismos envolvendo o eixo intestino-osso, com a integridade da barreira intestinal, produtos do metabolismo da microbiota, sistema imunológico e endócrino. A microbiota pode regular a síntese de estrogênio e outros hormônios sexuais que influenciam a saúde óssea. Além disso, quando a microbiota apresenta uma composição negativa, gerando o aumento da permeabilidade intestinal e acarretando processos de disbiose, pode-se elevar a produção de citocinas pró-inflamatórias como a TNF-alfa que irão aumentar a ação de osteoclastos, favorecendo ainda mais a perda óssea, já que a diminuição do estrogênio também aumenta a produção de citocinas inflamatórias ao estimular a ativação de células T como os linfócitos Th17 (46). Ensaios clínicos recentes demonstram a relação entre menopausa, microbiota e saúde óssea. Foi avaliado 20 mulheres em período de climatério, em fase de pós menopausa, as quais foram submetidas diariamente a ingestão de leite fermentado contendo a bactéria probiótica *Lactobacillus helveticus*. Os resultados mostraram a maior absorção e aumento de cálcio sérico quando comparado ao leite convencional (47, 48).

Ainda assim, a menopausa está altamente associada à obesidade e o aumento da adiposidade é um dos principais fatores de risco para o aumento das alterações cardiometabólicas. Dessa forma, ao reduzir os níveis plasmáticos de citocinas, os probióticos podem impactar de maneira positiva no risco de doenças cardiovasculares, que também é elevado durante o período do climatério devido a

piora do perfil cardiometabólico feminino e ao aumento da inflamação sistêmica (28).

Estudos de intervenção humana com suplementação de probióticos multiespécies demonstraram uma melhora significativa sobre alguns fatores de risco cardiovasculares. Para o teste, foram avaliadas por 12 semanas 81 mulheres obesas e em período de climatério, as mesmas foram subdivididas aleatoriamente em três grupos aos quais um deles foram administradas duas doses diárias de placebo. O segundo grupo recebeu baixas doses de probiótico contendo ao total nove cepas dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*  $2,5 \times 10^9$  unidades formadoras de colônia. O terceiro grupo foi submetido a altas doses do mesmo suplemento probiótico  $1 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônia por dia. As alterações favoráveis foram observadas de forma significativa ao grupo que recebeu maior dose de suplementação, evidenciando a melhora em níveis lipopolisacarídeos, percentual de gordura, gordura subcutânea, ácido úrico, colesterol total, triglicérides, colesterol lipoproteína de baixa densidade, glicose, insulina e índice resistente à insulina (49).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é influenciada principalmente, pelos hábitos alimentares, no entanto esse não é o único fator, tendo uma importante relação com alterações na microbiota intestinal, disbiose, a qual acaba por afetar a regulação energética. Ainda, durante a transição para a menopausa normalmente ocorrem mudanças no peso corporal, sugerindo uma redistribuição do excesso de gordura, principalmente como adiposidade abdominal, fator fortemente relacionado a baixa de estrogênio. Neste sentido, o microbioma intestinal, através do grupo bacteriano estroboloma, consegue desconjugar e reciclar estrogênios e outros hormônios, auxiliando na elevação dos níveis de hormônios sexuais da pós-menopausa. No entanto em caso de disbiose intestinal, poderá estar associado com baixa de estrogênio na menopausa.

Outra relação importante é do eixo intestino-microbiota-cérebro que também interfere na obesidade, através de um eixo de comunicação bidirecional entre cérebro e intestino por meio do sistema nervoso entérico, essa sinalização e comunicação bilateral microbiana ocorre decorrente de distúrbios da microbiota ou cérebro. Onde em uma disbiose é observado a redução da produção do hormônio serotonina, relacionado com o bem-estar e saciedade.

Portanto uma alimentação adequada rica em oligofrutosacarídeos, em especial as fibras,





favorece a eubiose e conseqüentemente ajuda na regulação hormonal no período da menopausa, que está em declínio nesta fase da mulher. Também é positivo no controle da obesidade que também é característico nesta fase, através da alimentação adequada e favorável para uma microbiota que evite distúrbios na ligação intestino-cérebro ansiedade para o controle da saciedade.

O consumo regular de probióticos combinados ou não a demais compostos bioativos têm sido uma alternativa benéfica para o controle da microbiota intestinal e sua reestabilização, agindo diretamente na restauração da permeabilidade intestinal decorrentes dos processos inflamatórios gerados pela obesidade, como também conferindo resistência contra patógenos e proferindo ações estimulantes para o processo de imunidade. Ainda assim, diversos estudos e ensaios clínicos apresentam discussões para a avaliação da ingestão de suplementos alimentares provenientes de bactérias probióticas, resultando em observações positivas frente a comorbidades relacionadas a fase de climatério, envolvendo tanto as etapas de pré-menopausa quanto as de pós menopausa.

Entretanto, apesar da utilização de probióticos estar bem estabelecida quanto a melhoria da eubiose intestinal e suas decorrências, ainda assim é preciso a exploração e realização de mais estudos que evidenciem a melhoria de sintomas e comorbidades de formas gerais no processo de climatério.

## REFERÊNCIAS

- (1) World Health Organization. Obesity and overweight. [Internet]. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- (2) Martinelli AR, Carvalho GVN, Biffe BG. Alterações metabólicas e fatores de risco para doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa. [Internet]. Disponível em: <https://fisiosale.com.br/wp/wp-content/uploads/2019/02/Alter%C3%A7%C3%B5es-metab%C3%B3licas-e-fatores-de-risco-para-doen%C3%A7as-cardiovasculares-em-mulheres-na-p%C3%B3s-menopausa.pdf>.
- (3) Guerre-Millo M. Regulation of *ob* gene and overexpression in obesity. [Internet]. Institut Biomédical des Cordeliers. Biomed & Pharmacother, 1997, p. 318-323.



- (4) Salomão JO, Cabral ID, Almada MORV, Matos GX, Silva MM, Nascimento PL, et al. Implicações da microbiota intestinal humana no processo de obesidade e emagrecimento: revisão sistemática. [Internet]. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 5, p.15215-15229 set./out.2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/18755/15098>.
- (5) Almeida LB, Marinho CB, Souza CS, Cheib VBP. Disbiose intestinal. Revista Brasileira de Nutrição Clínica. São Paulo, v. 24, n. 1, p. 58-65, jan. 2009.
- (6) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. [Internet]. Nature, 444(7122), 1022–1023, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/4441022a>.
- (7) Leite ACNMT, Fernandes JL. Atuação Fisioterapêutica na Manifestações Climatéricas Decorrentes do Hipoestrogenismo. [Internet]. Revista Inspirar. 2009, v. 1, n. 3, p. 7-11. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Pamela-Billig-Mello-Carpes/publication/259477474\\_Avaliacao\\_e\\_intervencao\\_fisioterapeutica\\_em\\_um\\_posto\\_de\\_trabalho/links/59415228458515a36b571931/Avaliacao-e-intervencao-fisioterapeutica-em-um-posto-de-trabalho.pdf#page=8](https://www.researchgate.net/profile/Pamela-Billig-Mello-Carpes/publication/259477474_Avaliacao_e_intervencao_fisioterapeutica_em_um_posto_de_trabalho/links/59415228458515a36b571931/Avaliacao-e-intervencao-fisioterapeutica-em-um-posto-de-trabalho.pdf#page=8).
- (8) Machado AD, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Konigsrainer A, et al. Effects of Surgical and Dietary Weight Loss Therapy for Obesity on Gut Microbiota Composition and Nutrient Absorption. [Internet]. BioMed Research International, vol. 2015, Article ID 806248, 12 pages, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/806248>.
- (9) Galdeano CM, Cazorla SI, Dumit JML, Vélez M, Perdígón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. [Internet]. Ann Nutr Metab (2019) 74 (2): 115–124. Disponível em: <https://karger.com/anm/article/74/2/115/52130/Beneficial-Effects-of-Probiotic-Consumption-on-the>.
- (10) Rodrigues AM, Suplicy HL, Radominski RB. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. [Internet]. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia &



Metabologia [online]. 2003, v. 47, n. 4. p. 398-409. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000400012>.

(11) Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Excesso de peso e obesidade. [Internet]. Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável. Brasil, 2023. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude/excesso>.

(12) Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. [Internet]. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia, 50(2), 216–229. Acesso em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200008>.

(13) Wajchenberg BL. Tecido adiposo como glândula endócrina. [Internet]. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia, 44(1), 13–20. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302000000100004>.

(14) Machado T, Dias GM, Sigwalt MF, Nassif PAN, Tabushi FI. WHAT IS THE INFLUENCE OF MICROBIOTA ON OBESITY AND ITS INFLAMMATORY INVOLVEMENT?. [Internet]. SciELO Preprints, 2022. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/4358>.

(15) Santos KEV, Ricci GCL. Microbiota Intestinal e a Obesidade. [Internet]. Revista Uningá Review, 2016. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1794>.

(16) Ortigão R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Libânio D. Gastrointestinal Microbiome: What We Need to Know in Clinical Practice. GE Port J Gastroenterol [Internet]. 2020 Out; 27(5): 336-351. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000505036>.

(17) Frick JS, Autenrieth IB. The Gut Microflora and Its Variety of Roles in Health and Disease. [Internet]. Current topics in microbiology and immunology, 358, 273–289. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/82\\_2012\\_217](https://doi.org/10.1007/82_2012_217).

(18) Morrison DJ, Preston, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. [Internet]. Gut Microbes. 2016 May 3;7(3):189-200. Disponível em:



<https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.

(19) Paixão LA, Castro FFS. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. [Internet]. UNICEUB. *Universitas: Ciências da Saúde (Online)*, v. 14, n. 1 (2016), p. 85-96. Disponível em: <https://publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629/3073>.

(20) Silva ST, Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. [Internet]. *Nutricion hospitalaria*, 28(4), 1039–1048, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6525>.

(21) Pistelli GC, Costa CEM. Bactérias Intestinais e Obesidade. [Internet]. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 3, n. 1 (2010): jan/abr. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1412>.

(22) Durço GM, Maynard DC. OBESIDADE, FIRMICUTES E BACTEROIDETES: UMAREVISÃO DA LITERATURA. [Internet]. Brasília, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13278/1/21409741.pdf>.

(23) Schmidt L, Soder TF, Deon RG, Benetti F. Obesidade e sua relação com a microbiota intestinal. OBESIDADE E SUA RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL. RIES



[Internet]. 18º de janeiro de 2018; 6(2). Disponível em: <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/1089>

(24) Koliwad SK, Gray NE, Wang JC. Angiopoietin-like 4 (Angptl4): A glucocorticoid- dependent gatekeeper of fatty acid flux during fasting. [Internet]. *Adipocyte*, 1(3), 182–187,2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/adip.20787>

(25) Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the Microbiota. [Internet]. *Mini-Reviews and Perspectives*, volume 136, ISSUE 5, p. 1476-1483, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.030>.

(26) Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. [Internet]. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5): e0154090. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154090>.

(27) Carmody RN, Gerber GK, Luevano Junior JM, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. [Internet]. *Cell Host Microbe*. 2015 Jan 14;17(1):72-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.010>.

(28) Antunes S, Marcelino O, Aguiar T. Fisiopatologia da menopausa. [Internet]. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2003. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/9957/9695>.

(29) Ferreira VN, Chinelato RSC, Castro MR, Ferreira, MEC. Menopausa: marco biopsicossocial do envelhecimento feminino. [Internet]. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brasil, Minas Gerais, p. 1-10, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/psoc/a/Wb8Js5hSLSnXVJ4LkqBCvLt/>.

(30) Oliveira JG, Gonçalves KAM. Climateric and menopause: guidelines from the pharmacist and



the impact on women's health. Research, Society and Development.[Internet]. 2021, v. 10, n. 14.

Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22327>.

- (31) Lorenzi DRS, Basso E, Fagundes PO, Saciloto B. Prevalência de sobrepeso e obesidade no climatério. [Internet]. Artigos Originais, Rev. Bras. Ginecol. Obstet.: Ago. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/Xkx8f5d7h9b9GgPKQrrP7ND/?lang=pt>.
- (32) Torelly AL. Leptina e Grelina: ações hormonais e sua relação com o comportamento alimentar em pessoas obesas. [Internet]. UNICEUB, 2021. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/15350>.
- (33) Gusmão DO. Relação entre leptina, peptídeo natriurético atrial e estrógeno em um modelo animal de hipertensão associada à obesidade. [Internet]. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia: 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/10444/1/2012%20%20-%20Mestrado%20PMPGCF%20-%20DOG.pdf>
- (34) Meira TB, Moraes FL, Bohme MTS. Relações Entre Leptina, Puberdade e Exercício no Sexo Feminino. [Internet]. São Paulo: 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/DnsqKtQVtJqXRGzMmfLf5tF/?format=pdf&lang=pt>.
- (35) Gallon CW, Wender MCO. Estado nutricional e qualidade de vida da mulher climatérica. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2012 Apr;34(4):175–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032012000400007>.
- (36) Gonçalves JTT, Silveira MF, Campos MCC, Costa LHR. Sobrepeso e obesidade e fatores associados ao climatério. [Internet]. Ciência & Saúde Coletiva [online]. 2016, v. 21, n.4, pp. 1145-1156. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.16552015>.
- (37) Alencar AKN, Wang H, Oliveira GMM, Sun X, Zapata-Sudo G, Groban L. Relações entre a Redução de Estrogênio, Obesidade e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada. Arq. Bras. Cardiol. 2021;117(6):1191-20. Disponível em:



<https://abccardiol.org/article/relacoes-entre-a-reducao-de-estrogenio-obesidade-e-insuficiencia-cardiaca-com-fracao-de-ejecao-preservada/>.

(38) Perxachs JM, Rodriguez MA, Córdoba DL, Capote FP, Brocal VP, Moya A, Burokas A, Maldonado R, Real JMF. [Internet]. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: influences of obesity and menopausal status. *Microbiome* 8, 136 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00913-x>.

(39) Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang Xue, Mani S, Redinbo MR. Gut microbial  $\beta$ -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. [Internet]. *The Journal of biological chemistry*, 294(49), 18586–18599. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010950>.

(40) Barrea L, Verde L, Auriemma RS, Vetrani C, Cataldi M, Frias-Toral E, et al. Probiotics and Prebiotics: Any Role in Menopause-Related Diseases?. [Internet]. *Curr Nutr Rep* 12, 83–97 (2023). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00462-3>.

(41) Peters BA, Santoro N, Qi Q. Spotlight on the Gut Microbiome in Menopause: Current Insights. [Internet]. *Int J Womens Health*. 2022; 14:1059-1072. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S340491>

(42) Serra AC, Lopez OR, Boj JIR, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. [Internet]. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 10(suppl\_1), S17–S30. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>.

(43) Kasprowicz JN. O papel da microbiota intestinal nos transtornos depressivos: uma revisão sobre o tema e estudos clínicos. [Internet]. *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde* v. 34, n. 3: 2022. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/13950/9978>.

(44) Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Documento de consenso de especialistas: Declaração de consenso da Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP) sobre a definição e o escopo dos prebióticos. [Internet]. *Nat Rev*





Gastroenterol Hepatol 14, 491-502 (2017). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.

(45) Lima T. Benefícios dos probióticos para a microbiota intestinal e sua adição em derivados lácteos e suplementos. [Internet]. Universidade FEEVALE, Novo Hamburgo, RS, Brasil. Publicado em: Rev. Inst. Laticínios Cândido Tostes, Juiz de Fora, 2019. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/336974775>.

(46) Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. [Internet]. The Journal of clinical investigation, 126(6), 2049–2063 (2016). Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI86062>

(47) Huidrom S, Beg MA, Masood T. Post-menopausal Osteoporosis and Probiotics. *Current drug targets*, 22(7), 816–822. [Internet]. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389450121666201027124947>

(48) Morato-Martínez M, López-Plaza B, Santurino C, Palma-Milla S, Gómez-Candela C. ADairy Product to Reconstitute Enriched with Bioactive Nutrients Stops Bone Loss in High- Risk Menopausal Women without Pharmacological Treatment. [Internet]. *Nutrients*, 12(8), 2203, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12082203>

(49) Szulinska M, Loniewski I, Hemert SV, Sobieska M, Bogdanski P. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. [Internet]. *Nutrients*. 2018 Jun 15;10(6):773. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10060773>.

(50) Pereira LS, Oliveira LR, Santos MT, Barbi T, Calil AM. Benefits of using prebiotics, probiotics and synbiotics in elderly adults. *Geriatr Gerontol Aging*. [Internet]. 2014; 8:77-81. Disponível em: <https://ggaging.com/details/116/pt-BR/benefits-of-using-prebiotics--probiotics-and-synbiotics-in-elderly-adults>.