



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES**

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS E DIETA RICA EM FIBRAS EM MULHERES  
COM EXCESSO DE PESO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**TESE DE DOUTORADO**

**Salvador – Bahia  
2022**

**RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES**

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS E DIETA RICA EM FIBRAS EM MULHERES  
EXCESSO DE PESO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Dra. Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva

**Salvador – Bahia  
2022**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

M543 Menezes, Renata Oliveira dos Santos  
Efeito do uso de probiótico e dieta rica em fibras em mulheres excesso de peso: um ensaio clínico randomizado. / Renata Oliveira dos Santos Menezes. – 2022.  
f.: 92.

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva  
Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Disbiose. 2. Excesso de peso. 3. Probiótico. 4. Prebiótico. 5. Fibras I. Silva, Maria de Lourdes Lima de Souza e II. Efeito do uso de probiótico e dieta rica em fibras em mulheres excesso de peso: um ensaio clínico randomizado.

CDU: 616.339

**RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES**

**“EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS E DIETA RICA EM FIBRAS EM MULHERES COM EXCESSO DE PESO”**

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 2 de setembro de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dra. Renata de Oliveira Campos  
Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, UFRB

---

Dra. Clotilde Assis Oliveira  
Doutora em Gerenciamento em Enfermagem  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, UFRB

---

Dr. Maria Ester Pereira Conceição Machado  
Doutora em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia, UFBA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Michaela Eickemberg  
Doutora em Saúde Pública  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Cátia Suely Palmeira  
Doutora em Enfermagem  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dedico este trabalho aos meus pais,  
esposo, àqueles que estiveram comigo  
durante todo o processo de realização.

## **AGRADECIMENTOS**

Às pacientes por acreditarem e terem aceitado fazer parte deste estudo.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria de Lourdes Lima, pelo apoio na elaboração do trabalho.

À EBMSM por possibilitar a realização deste trabalho.

O essencial é invisível aos olhos.  
(Antoine de Saint-Exupéry)

## RESUMO

A obesidade, normalmente definida como o excesso de tecido adiposo em relação a massa muscular, vem sendo estudada há muito tempo devido ao comprometimento da qualidade de vida. Segundo a Organização Mundial de Saúde, trata-se de um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, mais frequente entre as mulheres, com destaque ainda à circunferência da cintura elevada, devido à sua relação com o maior risco para doenças cardiometabólicas, diabetes e hipertensão. Estudos vêm demonstrando que as alterações das vias metabólicas produzidas pela obesidade, que conduzem a agravos, podem estar relacionadas com a microbiota intestinal e que, a suplementação de probióticos pode modular o intestino e contribuir com o controle do peso, da circunferência da cintura, das alterações metabólicas, como a glicemia e o colesterol e da inflamação associada. Assim, esta tese teve como objetivo primário comparar o efeito do uso de probiótico com múltiplas cepas associado à alimentação rica em fibras com ação prebiótica e reduzida em açúcares e gorduras com o efeito da mesma alimentação apenas, no controle da disbiose, do peso e dos marcadores metabólicos em mulheres com excesso de peso. O desenho do estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, por 12 semanas, com amostra formada por 72 pacientes, desenvolvido em Salvador, Bahia. Foram realizadas avaliações antropométricas e laboratoriais antes e após a intervenção. Foi aplicado questionário de rastreamento dos riscos para a disbiose e outro de frequência alimentar antes da intervenção. As pacientes foram divididas em dois grupos e receberam sachês de cepas de probióticos ou placebo uma vez ao dia durante três meses associados a orientações nutricionais com modificação qualitativa da alimentação para aumento das fibras. A maioria das pacientes tinham baixa renda e idade média de 55 anos. Houve adesão à dieta por aproximadamente 39% na amostra. Em ambos os grupos houve melhora da disbiose, identificada através da redução de testes positivos do indicam; identificou-se perda de peso significativa no grupo teste (Peso inicial 98kg, após a intervenção 93,8kg,  $p = 0,02$ ) e ganho discreto no placebo (Peso inicial 96,6kg, após a intervenção 97kg,  $p = 0,15$ ). Houve melhora do perfil lipídico em ambos os grupos, com significância apenas no grupo placebo, sem alteração no perfil lipídico. Os resultados demonstraram a efetividade dos probióticos no controle do peso, provável efetividade das fibras e dos probióticos no controle da disbiose e perfil lipídico. Novos estudos que visem comparar a eficácia do uso de prebióticos com os probióticos devem ser realizados, visando contribuir com evidências que justifiquem a recomendação desses compostos para o controle dos parâmetros explorados neste estudo.

Palavras-chave: Disbiose; Excesso de peso; Probiótico; Prebiótico; Fibras.

## ABSTRACT

Obesity, usually defined as excess adipose tissue in relation to muscle mass, has been studied for a long time due to the impairment of quality of life. According to the World Health Organization, it is one of the biggest public health problems in the world, more frequent among women, with an emphasis on high waist circumference, due to its relationship with a higher risk for cardiometabolic diseases, diabetes and hypertension. Studies have shown that the changes in the metabolic pathways produced by obesity, which lead to diseases, may be related to the intestinal microbiota and that probiotic supplementation can modulate the intestine and contribute to the control of weight, waist circumference, metabolic changes such as blood glucose and cholesterol and associated inflammation. Thus, this thesis had as primary objective to compare the effect of the use of probiotics with multiple strains associated with a diet rich in fiber with prebiotic action and reduced in sugars and fats with the effect of the same diet alone, in the control of dysbiosis, weight and metabolic markers in overweight women. The study design was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, for 12 weeks, with a sample of 72 patients, developed in Salvador, Bahia. Anthropometric and laboratory assessments were performed before and after the intervention. A questionnaire to screen the risks for dysbiosis and a food frequency questionnaire was applied before the intervention. Patients were divided into two groups and received sachets of probiotic strains or placebo once a day for three months associated with nutritional guidelines with qualitative modification of the diet to increase fiber. Most patients had low income and a mean age of 55 years. There was adherence to the diet by approximately 39% of the sample. In both groups there was an improvement in dysbiosis, identified through the reduction of positive tests of the indica; significant weight loss was identified in the test group (initial weight 98 kg, after the intervention 93.8 kg,  $p = 0.02$ ) and slight gain in the placebo (initial weight 96.6 kg, after the intervention 97 kg,  $p = 0.15$ ). There was an improvement in the lipid profile in both groups, with significance only in the placebo group, with no change in the lipid profile. The results showed efficiency of probiotics in weight control, probable efficiency of fibers and probiotics in controlling dysbiosis and lipid profile. New studies that aim to compare the effectiveness of the use of prebiotics with probiotics should be carried out, aiming to contribute with evidence that justifies the recommendation of these compounds for the control of the parameters explored in this study.

Keywords: Dysbiosis; Overweight; Probiotic; Prebiotic; Fibers.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Influência dos Firmicutes e Bacteroidetes no controle do peso.....	20
<b>Figura 2</b> - Fatores que conduzem à disbiose.....	26
<b>Figura 3</b> - Fluxo do estudo.....	34
<b>Gráfico 1</b> - Análise da evolução do INDICAN antes e após a intervenção no Grupo Teste (GT).....	37
<b>Gráfico 2</b> - Análise da evolução do INDICAN antes e após a intervenção no Grupo Placebo (GP).....	37
<b>Quadro 1</b> - Resumo dos efeitos dos probióticos e prebióticos nas medidas antropométricas e marcadores bioquímicos a partir de ensaios clínicos selecionados. .....	27

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características gerais basais dos grupos .....	35
<b>Tabela 2</b> - Avaliação antropométrica antes e após a intervenção - Intergrupos .....	36
<b>Tabela 3</b> - Avaliação antropométrica antes e após a intervenção – Intragrupos.....	36
<b>Tabela 4</b> - Avaliação metabólica antes e após a intervenção intragrupos .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácido graxo de cadeia curta
CC	Circunferência da cintura
CT	Colesterol total
DIS	Questionário para verificação do risco de disbiose
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
eCB	Sistema endocanabinoide
EUA	Estados Unidos da América
FIAF	Fator Adiposo Induzido pelo Jejum
FOS	Frutoligossacarídeos
GF	Livres de germes
GOS	Galacto-oligossacarídeos
GP	Grupo placebo
GT	Grupo teste
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment
IAQ	Inquerito Alimentar Qualitativo
ILSI	Instituto Internacional de Ciências da Vida
IMC	Índice de massa corpórea
INDICAN	Pesquisa de disbiose
ISAPP	Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
LFY	logurte desnatado regular
LPL	Lipoproteína lipase
LPS	Lipopolissacarídeo
N	Número
OMS	Organização Mundial de Saúde
pH	Nível de acidez
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PY	logurte probiótico
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

SM	Síndrome Metabólica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicérides
UFC	Unidade formadora de colônias
XOS	Xilo-oligossacarídeos
VLDL	Lipoproteína de de muito baixa densidade

## LISTA DE SÍMBOLOS / UNIDADES

mg	Miligramma
dL	Decilitro
mg/dL	Miligramma por decilitro
cm	Centímetro
%	Percentual

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	15
<b>2.1</b>	<b>Primário</b> .....	15
<b>2.2</b>	<b>Secundários</b> .....	15
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
<b>3.1</b>	<b>Modulação intestinal e excesso de peso</b> .....	16
3.1.1	Os protagonistas: Probióticos e Prebióticos .....	16
<b>3.2</b>	<b>Entendendo melhor a relação entre os protagonistas</b> .....	18
3.2.1	Prebióticos: As Fibras .....	23
3.2.2	A Disbiose .....	25
<b>3.3</b>	<b>Efetividade de pré e probióticos</b> .....	26
3.3.1	Inulina como prebiótico .....	28
3.3.2	Probióticos .....	28
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	30
<b>4.1</b>	<b>Desenho do estudo</b> .....	30
<b>4.2</b>	<b>População e local do estudo</b> .....	30
<b>4.3</b>	<b>Delineamento do estudo</b> .....	30
<b>4.4</b>	<b>Variáveis do estudo</b> .....	32
<b>4.5</b>	<b>Análise estatística</b> .....	33
<b>4.6</b>	<b>Considerações Éticas</b> .....	33
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	34
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	39
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	43
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	44
	<b>APÊNDICES</b> .....	52
	<b>ANEXOS</b> .....	78

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial, associada a vários fatores, incluindo a genética do hospedeiro, atividade física diminuída e ingestão excessiva de alimentos.<sup>1</sup> Nas últimas décadas, a microbiota intestinal foi proposta como um fator adicional que favorece o armazenamento de gordura, o ganho de peso e a resistência à insulina. Ela inibe a liberação do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF), um inibidor da atividade da lipoproteína lipase (LPL), resultando no armazenamento subsequente de triglicérides no tecido adiposo e no fígado, e influencia o desenvolvimento de endotoxemia metabólica e inflamação de baixo grau,<sup>2,3</sup> que culmina na obesidade e suas comorbidades. A sinergia da dieta rica em gordura e da microbiota intestinal disbiótica inicia uma receita que programa epigeneticamente o hospedeiro para aumento da adiposidade e controle glicêmico deficiente.<sup>4</sup>

Dessa forma, a disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio da microbiota intestinal, com predominância de microrganismos mais virulentos, levando a efeitos deletérios na saúde do hospedeiro,<sup>5</sup> vem sendo associada a várias condições patológicas crônicas, como obesidade, diabetes tipo 2 (DM2), dislipidemia e aterosclerose.<sup>6</sup> Tem relação com o estresse, fatores associados ao estilo de vida moderno, incluindo o consumo de alimentos pobres em fibras, pesticidas, antibióticos, entre outros.

A microbiota intestinal é uma comunidade complexa de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal e estabelecem uma estreita relação simbiótica com o hospedeiro humano. Desempenha um papel crucial na manutenção da saúde, permitindo o metabolismo de componentes alimentares indigestos e a síntese de algumas vitaminas, impedindo a colonização de patógenos e contribuindo para a manutenção do sistema imunológico.<sup>7</sup> É composta principalmente por dois filos bacterianos, Firmicutes e Bacteroidetes que representam mais de 90% da comunidade total. Estudos demonstram que a predisposição ao aumento da gordura corporal ou obesidade é determinada pela razão Firmicutes:Bacteroidetes (F:B).<sup>8-10</sup>

A microbiota obesa exibe proporção F:B significativamente elevada em comparação com a microbiota intestinal magra, mesmo quando o consumo de alimentos/energia entre os grupos é semelhante. Indivíduos obesos mostram até 50% menos

Bacteroidetes e mais Firmicutes do que indivíduos magros. Por outro lado, a composição de Bacteroidetes na microbiota obesa é aumentada, enquanto Firmicutes é reduzida quando há perda de peso e redução do consumo de dieta rica em gordura/carboidratos<sup>11,12</sup>, o que evidencia como a alimentação pode influenciar na característica da microbiota. Além disso, muitos estudos realizados em sua maioria com animais, vêm demonstrando que, curiosamente, essas vias mecanicistas obesogênicas que são transmissíveis de uma geração para outra podem ser moduladas através da administração de probióticos e prebióticos.<sup>4</sup>

No entanto, essas alterações da microbiota podem não ser observadas em alguns casos devido a fatores de confusão que afetam a composição da microbiota intestinal indo além da do conteúdo da dieta, incluindo jejum, uso de antibióticos, idade, localização geográfica, intensidade e regularidade do exercício, fatores genéticos, técnicos e clínicos.<sup>13-15</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde e Alimentação e Organização das Nações Unidas, probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em montantes conferem um benefício à saúde do hospedeiro.<sup>16</sup> Estudos em humanos relataram melhorias no perfil lipídico, em particular, diminuição do nível de CT, LDL-c e TG plasmático e aumento de HDL-c, também a sensibilidade à insulina e, portanto, na obesidade resultante do controle hipotalâmico da ingestão de alimentos e sinalização de insulina.<sup>17</sup> Já os prebióticos, são definidos como ingredientes alimentares não digeríveis (geralmente polissacarídeos) capazes de estimular seletivamente o crescimento e/ou atividade da microbiota, especialmente lactobacilos e bifidobactérias, proporcionando assim efeitos promotores da saúde no equilíbrio energético do hospedeiro<sup>18,19</sup>, sendo capazes ainda de serem fermentadas pelas bactérias, dando origem aos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC).

Apesar da associação entre a obesidade e a composição da microbiota intestinal já estar sendo estudada há mais de uma década, ainda não foram identificadas publicações que tenham investigado a efetividade da modulação intestinal com o uso de probióticos associados ou não à alimentação rica em fibras, voltada para o controle do peso, dos marcadores nutricionais e metabólicos no público feminino brasileiro, e mais especificamente, nordestino, o que justifica a realização do presente estudo, pois



acredita-se que é possível identificar efeito positivo associado ao uso de probiótico com múltiplas cepas associado à alimentação rica em fibras com ação prebiótica e reduzida em açúcares e gorduras em comparação com a alimentação rica em fibras não associada ao uso de probióticos, no controle do peso em mulheres com excesso de peso.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

Comparar o efeito do uso de probiótico com múltiplas cepas associado à alimentação rica em fibras com ação prebiótica e reduzida em açúcares e gorduras com o efeito da mesma alimentação apenas, na perda de peso em mulheres com excesso de peso.

### **2.2 Secundários**

- Pesquisar a presença de disbiose em mulheres com excesso de peso;
- Comparar o efeito do uso de probiótico associado à alimentação rica em fibras com ação prebiótica sobre o controle da disbiose, dos parâmetros glicêmicos e lipídicos com a alimentação rica em fibras sem adição de probiótico.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 Modulação intestinal e excesso de peso

O consumo alimentar e o estilo de vida influenciam muito a qualidade de vida e o estado de saúde dos humanos. A dieta e estilo de vida inadequados estão associados a vários distúrbios metabólicos e são os maiores problemas de saúde global<sup>20</sup>, como o excesso de peso ou obesidade.

À luz da atual epidemia de obesidade que assola grande parte da sociedade ocidental, acometendo principalmente as mulheres segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, 29,5% das mulheres têm obesidade – uma em cada três – contra 21,8 dos homens<sup>21</sup>. Há portanto uma necessidade premente por tratamentos sustentáveis, acessíveis e eficientes para combater esta crise de saúde pública. Embora a etiologia da obesidade seja multifatorial e extremamente complexa, pesquisas recentes implicam fortemente a disbiose intestinal (desequilíbrio da microbiota intestinal) como um contribuinte chave para o seu desenvolvimento e anormalidades metabólicas associadas<sup>22</sup>, como consequência do consumo de dieta inadequada, que afeta o estado de saúde do hospedeiro. A microbiota está envolvida no equilíbrio de energia e integridade intestinal, influencia a capacidade metabólica do indivíduo, com maior disponibilidade calórica e seu armazenamento no tecido adiposo, o que predispõe o indivíduo à obesidade.<sup>23</sup>

Portanto, a modulação do microbioma intestinal para restaurar um estado metabólico coerente e estável se tornou uma área de pesquisa de grande interesse nos últimos anos, que pode ser alcançada com o uso de probióticos e prebióticos associados ou de forma isolada, por servirem como meios eficazes e integrativos, capazes de modular o microbioma, a fim de reverter a disbiose microbiana associada a um fenótipo obeso.<sup>22,23</sup>

#### 3.1.1 Os protagonistas: Probióticos e Prebióticos

Probióticos, de acordo com o Instituto Internacional de Ciências da Vida (ILSI), a OMS, e a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), são

definidos como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro". Já os prebióticos foram definidos como "o substrato que é seletivamente utilizado por microrganismos do hospedeiro, conferindo benefícios à saúde".<sup>24</sup>

A literatura atual fornece evidências da eficácia dos alimentos pré e probióticos e seu potencial como uma via terapêutica no controle antropométrico e metabólico associado ao excesso de peso e das comorbidades associadas, com destaque aos efeitos positivos sobre os parâmetros metabólicos, como controle glicêmico, inflamação sistêmica e ingestão de energia, como verificado na análise dos estudos aqui apresentados. No entanto, generalizações desses resultados devem ser interpretadas com cautela, pois alguns estudos sugerem que certas espécies bacterianas desses mesmos gêneros podem ser ineficazes para pacientes obesos.<sup>25</sup>

A capacidade do microbioma intestinal de interconectar a genética, o ambiente, o sistema imunológico e o cérebro implica que ele poderia ser responsável por variáveis anteriormente não descritas, subjacentes ao desenvolvimento da obesidade e suas complicações metabólicas. Nesse sentido, múltiplos eixos mecanísticos conectando a microbiota intestinal à fisiopatologia da obesidade estão sendo explorados.<sup>20</sup> Evidências iniciais sugerem que perturbações no microbioma na obesidade favorecem o aumento da coleta de energia dos alimentos, resultando em partição de nutrientes perturbada<sup>26</sup> e desenvolvimento de adiposidade. Isso é consistente com o papel do microbioma na regulação do metabolismo da gordura, no qual a fermentação bacteriana de carboidratos não digeríveis pode levar à produção excessiva de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e outros precursores lipogênicos.<sup>27</sup>

Além disso, um microbioma disbiótico contribui para o início de várias vias pró-inflamatórias que são uma marca registrada dos fenótipos obesos. Isso inclui o aumento da absorção de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) expresso na superfície de cepas Gram-negativas, bem como a modulação da permeabilidade da barreira intestinal levando à translocação de endotoxinas bacterianas para a circulação sistêmica.<sup>28</sup> Finalmente, a atividade de sinalização de AGCCs bacterianos modulam o meio hormonal do trato gastrointestinal e vísceras, tornando o microbioma um

mediador chave das comunicações intestino-cérebro envolvendo saciedade e estado de energia do hospedeiro.<sup>29</sup>

À luz dessas e de outras funções, a modulação do microbioma intestinal por meio de intervenção dietética tem sido proposta como um potencial tratamento para a obesidade, como testado por Narmaki et al.<sup>30</sup> Semelhante a como o desenvolvimento da obesidade envolve a interação de vários fatores genéticos, sociais e ambientais, a composição do microbioma de um indivíduo é parcialmente estabelecida no início da vida, embora altamente dinâmica e suscetível a mudanças. De fato, há evidências consideráveis sugerindo que fatores dietéticos são um determinante chave da diversidade e estrutura do microbioma do hospedeiro, além de características inatas, como sexo e histórico genético.

Dados sugerem que até 57% da composição microbiana intestinal é explicada apenas pela dieta, em comparação com os meros 12% contabilizados pela variação genética.<sup>30</sup> Além disso, os efeitos da intervenção dietética são rápidos e dramáticos, provocando uma reestruturação visível da microbiota intestinal em apenas 24 horas.<sup>31</sup> Assim, o ajuste fino da ingestão de macronutrientes do hospedeiro para melhorar a integridade do microbioma intestinal e, potencialmente, reverter a disbiose associada a estados metabólicos patológicos, pode oferecer um meio eficaz e minimamente invasivo de combater a obesidade e suas comorbidades associadas, o que pode ser compreendido com os resultados encontrados nas pesquisas de Vaghef-Mehrabany et al e de Dehghan et al.<sup>32,33</sup>

### **3.2 Entendendo melhor a relação entre os protagonistas: Probióticos e Prebióticos**

A microbiota intestinal humana saudável consiste em mais de 1000 filotipos classificados em seis divisões/filos bacterianos: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia. As Firmicutes são bactérias Gram-positivas e incluem *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Streptococcus* e *Clostridium*, enquanto Bacteroidetes, que são bactérias Gram-negativas, incluem cerca de vinte gêneros e espécies, por exemplo, *Bacteroides thetaiotaomicron*. Esses organismos geralmente são habitantes benignos do ecossistema intestinal coexistindo

com o hospedeiro em uma relação comensal e simbiótica. No entanto, alguns podem ser patogênicos, especialmente quando obtêm acesso à cavidade peritoneal ou à circulação sistêmica.<sup>34-36</sup>

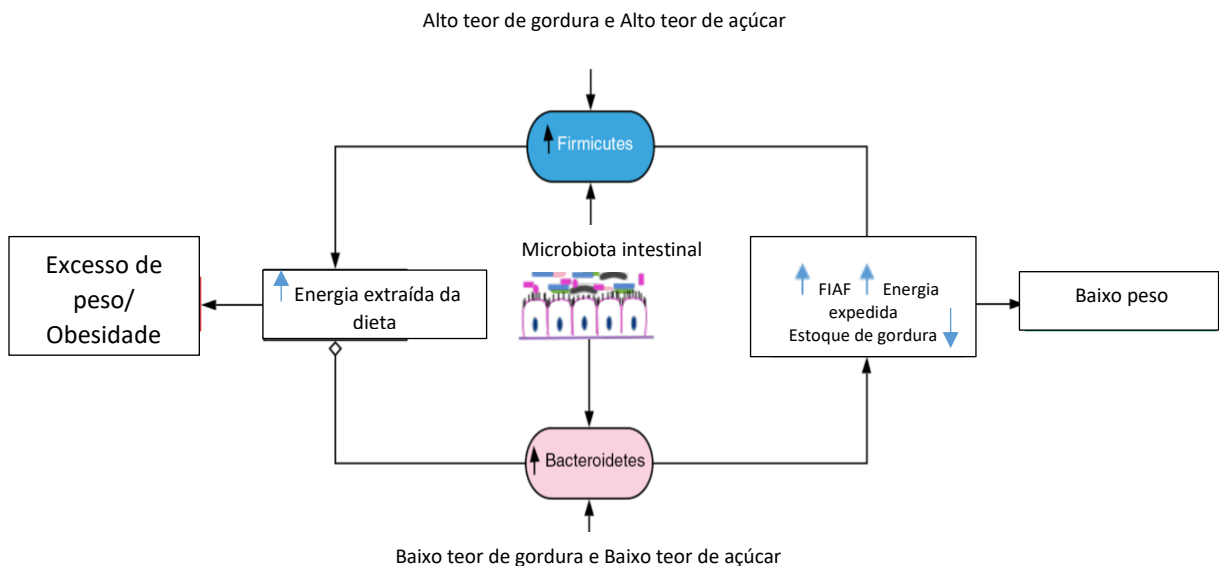
Estudos já descreveram haver predisposição ao aumento da gordura corporal ou obesidade determinada pela razão Firmicutes:Bacteroidetes (F:B). A microbiota obesa exibe proporção F:B significativamente elevada em comparação com a microbiota intestinal magra com preponderância de Bacteroidetes (até 50% a mais), mesmo quando o consumo de alimentos/energia entre os grupos é semelhante. Indivíduos obesos possuem menos Bacteroidetes e mais Firmicutes do que indivíduos magros.<sup>37,38</sup> A composição de Bacteroidetes na microbiota obesa é aumentada, enquanto Firmicutes é reduzida com a correspondente perda de peso.<sup>38-40</sup> Em contraste, com um aumento de 209 kJ na extração de energia da dieta, foi registrado um aumento de 20% em Firmicutes e uma diminuição proporcional em Bacteroidetes associada ao ganho de peso.<sup>39</sup> Portanto, foi sugerida uma influência da microbiota intestinal na captação de energia do hospedeiro, ou seja, uma função obesogênica associada ao aumento de Firmicutes e uma função antio besogênica de Bacteroidetes.<sup>38</sup>

Assim, a patogênese da obesidade é parcialmente mediada pela microbiota intestinal, conforme descrita na figura 1.<sup>41</sup> De acordo com os autores, a microbiota intestinal é capaz de coletar (metabolizar) energia da dieta, por exemplo, metabolizar (digerir) as fibras alimentares que de outra forma não seriam digeríveis. As fibras alimentares (polissacarídeos e oligossacarídeos), bem como proteínas, peptídeos e glicoproteínas são convertidos em produtos que são prontamente absorvidos pelo hospedeiro, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) acetato, propionato e butirato. Os AGCC contribuem com cerca de 10% da necessidade diária de energia e são responsáveis por quase 75% do metabolismo energético no epitélio colônico. Portanto, a taxa de metabolismo de AGCC pode determinar a direção do balanço energético do hospedeiro.<sup>41</sup>

Uma mudança na microbiota intestinal em favor de Firmicutes, por exemplo, com o consumo de dieta rica em gordura/carboidratos aumenta a extração de energia da dieta com ganho de peso e obesidade correspondentes se não for controlada. Por

outro lado, o consumo de dieta com baixo teor de gordura e açúcar aumenta a dominância de Bacteroidetes, o que estimula a perda de peso, estimulando o aumento da expressão do fator de adipócitos induzidos pelo jejum (FIAF) e consequente aumento do gasto energético e redução do armazenamento de gordura.<sup>41</sup>

**Figura 1** - Influência dos Firmicutes e Bacteroidetes no controle do peso



Fonte: Adaptado de Agbalalah et al. (2020)<sup>41</sup>

Tem sido relatado que a disbiose (desequilíbrio da microbiota intestinal) presente na microbiota intestinal de pacientes com Síndrome Metabólica (SM)<sup>42</sup> é caracterizada por uma redução na abundância de várias espécies bacterianas dentro dos gêneros *Bacteroides* e *Ruminococcus* com importante atividade sacarolítica, como o grupo *B. fragilis*, *P. distasonis*, *B. thetaiotaomicron* e o subgrupo *R. flavefaciens*.<sup>43-45</sup> Isso sugere uma redução na capacidade de degradação de carboidratos em pacientes com SM, o que também pode causar uma redução na produção de propionato e acetato.<sup>46,47</sup> Este último ponto é particularmente relevante neste contexto, pois uma redução dos níveis de acetato no intestino pode também reduzir a abundância de bactérias benéficas como *F. prausnitzii* e *E. rectale*. Essas bactérias consomem acetato e produzem butirato<sup>48,49</sup>, além da diminuição de *E. rectale*, *F. nucleatum* e *F. prausnitzii*, que degradam diretamente o carboidrato para produzir butirato. Além disso, um estudo adicional em pacientes obesos com SM em comparação com pessoas com obesidade sem SM e pessoas não obesas<sup>42</sup> mostrou

uma redução semelhante dos gêneros com atividade sacarolítica, especialmente *Bacteroidese Prevotella* (os dois principais gêneros pertencentes ao filo *Bacteroidetes*), bem como *Roseburia*, *Ruminococcus* e *Faecalibacterium*.<sup>44-46,49</sup>

Espécies bacterianas pertencentes ao gênero *Lactobacillus* têm sido associadas à obesidade, e sua relação com ganho e perda de peso é dependente das características metabólicas das diferentes espécies bacterianas. De fato, certas espécies de *Lactobacillus* estão presentes em indivíduos com peso normal, enquanto outras espécies estão presentes em indivíduos obesos.<sup>50</sup> Além disso, foi descrito que, embora as espécies associadas ao ganho de peso não possuam as enzimas do catabolismo da frutose, que fornece uma defesa contra o estresse oxidativo e a síntese de dextrina, L-ramnose e acetato, elas codificam as tiolases envolvidas no metabolismo de lipídios, diferentemente das espécies associadas à proteção de peso. Além disso, as espécies associadas ao ganho de peso codificaram mais bacteriocinas do que as espécies associadas à proteção de peso.<sup>51</sup>

Estudos em animais com o uso do tratamento probiótico mostram benefícios marcantes tanto para a prevenção quanto para o tratamento da obesidade, onde essa redução no peso corporal é freqüentemente acompanhada por melhora de muitos parâmetros metabólicos. Outros ensaios clínicos em humanos revelaram resultados igualmente promissores, demonstrando consistentemente o impacto positivo da suplementação de probióticos na composição corporal, peso corporal, assim como verificado no estudo de Narmaki et al, e vários marcadores metabólicos.<sup>22</sup>

A suplementação com o uso de produtos contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* mais inulina por oito semanas, demonstrou diminuir significativamente o peso corporal, o colesterol total e os triglicérides plasmáticos em uma coorte de indivíduos adultos com sobrepeso e obesos em comparação com os controles com placebo.<sup>52</sup>

A inter-relação entre a obesidade e a microbiota intestinal do hospedeiro foi relatada pela primeira vez por Wostmann et al.<sup>53</sup> com base em seus estudos em roedores livres de germes (GF), ou seja, animais desprovidos de bactérias e convencionais. Contudo, o mecanismo por trás do relatório foi elucidado por Jeffery Gordon et al<sup>54</sup> que

observaram um aumento do peso e na gordura gonadal em camundongos convencionais quando em comparação com ratos GF consumindo mais comida. Colonização de Camundongos GF com microbiota derivada do ceco mostrou um aumento na massa de gordura corporal junto com a resistência à insulina, hipertrofia de adipócitos e aumento do nível de leptina e de glicose circulantes.

O possível mecanismo envolvido pode ser a degradação de polissacarídeo indigerível pelo aumento de microbiota intestinal levando à lipogênese hepática no hospedeiro e a inibição da lipoproteína lipase (LPL), bloqueando assim o metabolismo de ácido graxo favorecendo o aumento da absorção celular de ácidos graxos e o acúmulo de triglicérides.<sup>55,56</sup> Ratos GF alimentados com dieta rica em gordura e açúcar exibiram o biotipo magro, enquanto os ratos convencionais alimentados com a mesma dieta passaram a ser obesos. Camundongos GF mostraram maior sensibilidade à insulina, melhorando a tolerância à glicose e exibindo alterações metabolismo do colesterol reduzindo o armazenamento e aumentando excreção fecal de colesterol.<sup>57</sup>

Assim, os autores concluíram que a disbiose leva à obesidade por meio de várias rotas, como por meio da alteração da permeabilidade intestinal que leva à endotoxemia, aumento do fornecimento de calorias e estimulação do sistema endocanabinoide (eCB) e pela regulação do metabolismo lipídico, aumentando a atividade da lipase da lipoproteína e a lipogênese.<sup>23</sup>

Adultos com sobrepeso ou obesos foram suplementados com *L. gasseri* BNR17 ( $10^{10}$  UFC por cápsula; 6 cápsulas por dia) (uma cepa probiótica isolada do leite materno humano) por 12 semanas e as mudanças na massa corporal, gordura corporal, comportamento e bioquímica os parâmetros foram avaliados em quatro intervalos diferentes (0, 4, 8, e 12 semana de intervenção). Os resultados sugeriram que a suplementação de BNR17 reduziu o peso corporal, as circunferências do quadril e da cintura em comparação ao grupo.<sup>23</sup>

A influência da suplementação de iogurte probiótico (PY) e iogurte desnatado regular (LFY) no programa de perda de peso foi estudada em mulheres obesas e com sobrepeso. O consumo de PY (contendo *B. lactis* BB12 e *L. acidophilus* LA5;  $10^7$  UFC por dia) por 12 semanas reduziu significativamente o colesterol total, LDL e resistência



à insulina, enquanto nenhuma mudança notável foi observada na massa corporal, HDL, plasma em jejum glicose e nível de TG. Os resultados sugeriram que o consumo de PY junto com dieta regular não influenciou muito na redução de peso, mas melhora o perfil lipídico e a sensibilidade à insulina em mulheres obesas e com sobrepeso.<sup>57</sup>

A suplementação de uma mistura de cepas probióticas (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. lactis*;  $3 \times 10^{10}$  UFC por dia) por quatro semanas não apresentou melhora significativa na circunferência da cintura, massa corporal, nível de glicose no sangue e ácido graxo de cadeia curta fecal nas pessoas com sobrepeso estudadas, diferente do que foi verificado por Narmaki et al, com a suplementação de probiótico com múltiplas cepas, aqui analisada, referente às medidas antropométricas, por 12 semana.<sup>58</sup>

### 3.2.1 Prebióticos: As Fibras

Prebióticos eficazes bem conhecidos incluem amidos não digeríveis, como inulina ou oligofrutose.<sup>59</sup> Estudos em animais forneceram fortes evidências de que os prebióticos podem modular a composição da microbiota intestinal, reduzindo a endotoxemia metabólica e a inflamação.<sup>60</sup> No entanto, em humanos, essa relação é mais controversa. Dewulf et al<sup>61</sup> mostraram que os frutanos do tipo inulina alteraram seletivamente a microbiota intestinal em mulheres obesas, levando a mudanças modestas no metabolismo do hospedeiro. Estudos analisando os efeitos da inulina propuseram que este composto poderia ser eficaz na redução do risco cardiometabólico<sup>62</sup> e concluíram que os prebióticos dietéticos podem ajudar a retardar ou prevenir comorbidades associadas à obesidade.<sup>63</sup> Vulevic et al<sup>64</sup> não observaram alterações nos parâmetros de obesidade, mas notaram níveis aumentados de *bifidobactérias* após 12 semanas de suplementação de mistura de galacto-oligossacarídeos em adultos. Nichenametla et al<sup>65</sup> observaram redução na circunferência da cintura e na massa gorda em indivíduos sem síndrome metabólica (mas não com síndrome metabólica) suplementados com amido resistente tipo 4. No entanto, os resultados atuais de ensaios clínicos são muito escassos para propor recomendações para a população em geral.<sup>65,66</sup>

Considerando as fibras com ação prebiótica benéficas à microbiota intestinal, conforme descrito, embora muitos dos estudos que corroboram os benefícios fisiológicos das fibras prebióticas utilizem doses entre 5,5 e 20 g por dia, dependendo do substrato em questão, o consumo médio diário de prebióticos como inulina e oligofrutose foi estimado em 1-4 g no EUA.<sup>4,52</sup> Assim, embora os alimentos naturalmente contendo fibras prebióticas possam ser considerados "funcionais" por si só, extração e síntese de fibras prebióticas, como inulina, fruto-oligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeos (GOS) e xilo-oligossacarídeos (XOS) oferece uma estratégia industrial atraente para enriquecer uma gama mais ampla de produtos alimentícios comerciais.<sup>4</sup>

A inulina costuma ser melhor aceita pelos consumidores em termos de textura e sabor, bem como um substituto opcional da gordura, dada sua capacidade de formar redes microcristalinas que retêm a umidade e simulam uma textura fina e cremosa com uma sensação na boca semelhante à da gordura<sup>54</sup>, o que pode justificar a adesão das participantes que fizeram parte das amostras dos estudos aqui incluídos.

Assim, pode-se descrever que o benefício dos alimentos funcionais enriquecidos com prebióticos no combate à obesidade é duplo. Por um lado, a adição de prebióticos aumenta objetivamente o perfil de nutrientes e o valor nutricional, aumentando o conteúdo de fibra alimentar e promovendo o crescimento de micróbios intestinais comensais. No entanto, os prebióticos também aumentam ativamente as propriedades físico-químicas da matriz alimentar circundante, permitindo a redução do teor de gordura, açúcar e energia sem depreciar o sabor e a textura do produto. Esses efeitos são reforçados por uma experiência sensorial geral aprimorada para o consumidor, promovendo o consumo regular do produto e a adesão à dieta. De fato, embora a ingestão regular de fibra prebiótica de fontes naturais seja incrivelmente baixa, a simples adição de um alimento funcional enriquecido com prebióticos, geralmente contendo 2,5-6,5g de prebióticos por porção.<sup>22</sup>

Os mecanismos que justificam os resultados observados pelos autores das publicações aqui revisadas, podem ser explicados com as abordagens de Green, Arora e Prakash. Para eles, os prebióticos mostram uma eficácia considerável, não apenas na reestruturação e estabilização do microbioma do hospedeiro, mas visando

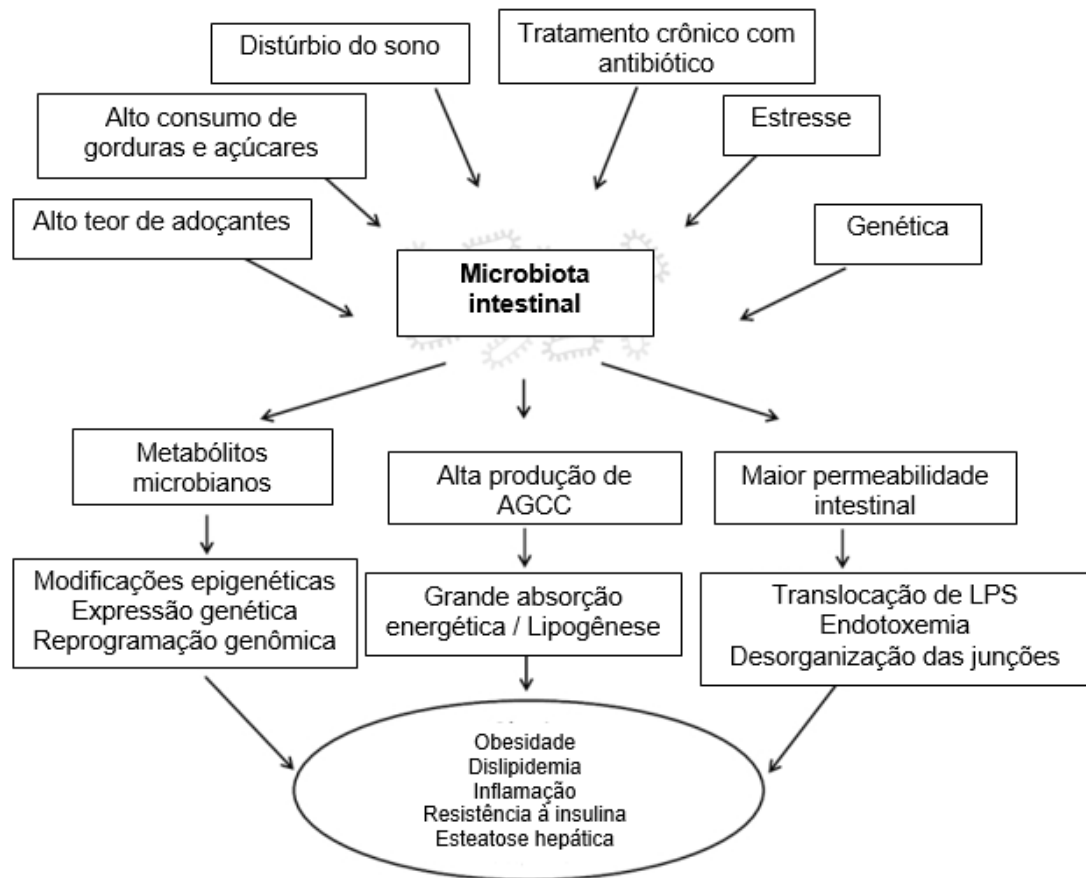
muitos mecanismos patológicos associados ao desenvolvimento e às consequências metabólicas da obesidade. À luz desses resultados, os alimentos prebióticos funcionais devem ser considerados como uma terapia potencial para o tratamento e prevenção da obesidade, tanto na forma de modificação dietética quanto de ingredientes alimentares funcionais ricos em prebióticos que podem ser incorporados aos alimentos básicos existentes.<sup>22</sup>

### 3.2.2 A Disbiose

Ainda não está claro se a disbiose da microbiota intestinal é um fator causal ou um efeito da obesidade, mas alguns experimentos em camundongos livres de germes apoiam a disbiose como um fator causal. Nesses experimentos, camundongos livres de germes e camundongos do tipo selvagem foram alimentados com a mesma dieta rica em gordura; no entanto, apenas os camundongos do tipo selvagem desenvolveram obesidade.<sup>59</sup> Quando a microbiota obesa foi transplantada para camundongos livres de germes, a obesidade foi induzida<sup>67,68</sup>, e quando uma microbiota magra foi transferida para camundongos obesos, os sintomas da síndrome metabólica foram melhorados.<sup>69</sup>

De qualquer forma, os hábitos alimentares constituem um fator importante que influencia as mudanças na microbiota intestinal humana<sup>70</sup>, a disbiose pode aumentar o número de bactérias produtoras de AGCC, que podem ser usadas como fonte extra de energia. Um aumento de bactérias gram-negativas pode produzir translocação de LPS causada por um aumento na permeabilidade intestinal, o que pode desencadear endotoxemia e inflamação sistêmica de baixo grau.<sup>59</sup> Esses fatores parecem aumentar a suscetibilidade à obesidade e doenças metabólicas (Figura 2). Alguns dos fatores dietéticos que podem modificar a composição da microbiota são a composição de macronutrientes, o teor de fibras e a presença de compostos bioativos (ou seja, polifenóis). Além da dieta, outros fatores de estilo de vida, incluindo estresse ou atividade física, foram relatados como indutores de alterações na composição da microbiota intestinal; e alguns deles podem estar associados à obesidade.<sup>59</sup>

**Figura 2 - Fatores que conduzem à disbiose**



Fonte: Adaptado de Cuevas-Sierra et al (2019).<sup>39</sup>

### 3.3 Efetividade de pré e probióticos

Estudos realizados com mulheres em que foi verificada a efetividade do uso de prebióticos e probióticos no controle antropométrico e metabólico de mulheres com excesso de peso, são escassos, mas os disponíveis evidenciam a existência da eficácia do uso de pré e probióticos no controle antropométrico e das variáveis metabólicas de mulheres com excesso de peso; contudo foi possível perceber maior efetividade do uso do prebiótico inulina em comparação aos probióticos, quando comparados os benefícios identificados nos resultados destacando-se ainda, a influência da alimentação balanceada, com reduzida quantidade de alimentos hipercalóricos, ricos em gorduras e açúcares, associados ao uso de probióticos e/ou à suplementação com prebióticos específicos como a inulina, no controle das medidas antropométricas e de marcadores metabólicos. Esses dados reforçam a necessidade

de estudos que abordem os alimentos como protagonistas da microbiota intestinal saudável, justificando-se assim, todos os benefícios que esta pode trazer à saúde, como o próprio controle do peso e dos agravos associados à obesidade. Fazem-se necessários novas pesquisas voltadas para o tema em questão visando maior segurança ao uso de pré e probióticos com os objetivos definidos.

Destaca-se que o número de publicações originais que testaram probióticos com os objetivos similares, em mulheres adultas ou idosas é limitado, tendo sido encontrados periódicos onde os prebióticos foram investigados visando o controle antropométrico e de marcadores metabólicos. Assim, optou-se por comparar a eficácia dos probióticos com os prebióticos para os referidos desfechos em forma de revisão sistemática, que encontra-se em anexo a tese e os dados são sumarizados abaixo.

**Quadro 1** - Resumo dos efeitos dos probióticos e prebióticos nas medidas antropométricas e marcadores bioquímicos a partir de ensaios clínicos selecionados.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Desenho Metodológico</b>	<b>Amostra</b>	<b>Grupos/ Intervenção</b>	<b>Duração</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Principais resultados</b>
Narmaki et al.	2020	Ensaio clínico duplo cego controlado por placebo	Mulheres obesas. N = 62	Probiótico com múltiplas cepas (02 cápsulas por dia) e placebo ambos associados à redução calórica	12 semanas	Peso IMC Cintura	Variáveis antropométricas apresentaram maior redução no grupo probiótico
Vaghef-Mehraby et al.	2019	Ensaio clínico duplo cego controlado por placebo	Mulheres obesas. N = 45	Prebiótico (10g/dia de inulina) e placebo ambos associados à redução calórica e modificação da alimentação	12 semanas	Peso IMC Cintura HOMA-IR TG CT LDL-c HDL-c Glicemia HbA1c	- Houve redução significativa de peso, IMC e cintura nos dois grupos, sem diferença significativa entre eles; - Ausência de redução de LDL-c e TG em ambos os grupos; - Melhor perfil de CT e HDL-c no grupo prebiótico.

Dehghan et al.	2013	Ensaio clínico duplo cego controlado por placebo	Mulheres obesas diabéticas N = 49	Prebiótico (10g/dia de inulina) e placebo ambos associados à redução calórica e modificação da alimentação	12 semanas	Peso IMC HOMA-IR TG CT LDL-c HDL-c Glicemia HbA1c	- Redução de peso e IMC no grupo Inulina, sem alteração no placebo; - Redução de HOMA-IR, TG, CT, LDL-c, Glicemia e HbA1c no grupo prebiótico, Ausência de alterações no placebo; - Elevação do HDL-c no grupo prebiótico. Ausência de alterações no placebo.
----------------	------	--	--------------------------------------	--	------------	---	---

Legenda: IMC: Índice de massa corporal; HOMA-IR: Modelo de Avaliação da Homeostase; TG: Triglicérides; CT: Colesterol total; LDL-c; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

### 3.3.1 Inulina como prebiótico

A análise dos estudos revelou redução do peso, IMC e da cintura, após intervenção com suplementação de 10g por dia de inulina e modificação da alimentação, em comparação aos grupos controles. Contudo o estudo de Vaghef-Mehrabany e colaboradores demonstrou redução expressiva das medidas antropométricas e IMC em ambos os grupos com ausência de diferença significativa entre eles. Diferente deste estão os resultados encontrados por Dehghan e colaboradores, pois a redução das medidas antropométricas e IMC não foi observada no grupo controle.<sup>31,32</sup>

Ambos os estudos demonstraram redução significativa do colesterol total e melhor perfil lipídico. Vaghef-Mehrabany e colaboradores evidenciaram ainda elevação do HDL-c e redução da glicemia e da hemoglobina glicada.<sup>32</sup>

### 3.3.2 Probióticos

A microbiota intestinal é vista como uma contribuição extra e/ou fator determinante na fisiopatologia da obesidade<sup>71,22,73</sup>. Alterações de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* têm sido implicadas no papel da microbiota intestinal na obesidade.

Em se tratando da obesidade com alguma doença metabólica associada, o equilíbrio da microbiota intestinal torna-se ainda maior.<sup>71,74</sup> Estudos em humanos relataram melhorias no perfil lipídico, em particular, diminuição do nível de colesterol total, colesterol LDL e TG plasmático e aumento da quantidade de colesterol HDL e também a sensibilidade à insulina com o uso de probióticos.<sup>75</sup> A melhora na sensibilidade à insulina e, portanto, na obesidade foi resultante do controle hipotalâmico da ingestão de alimentos e sinalização de insulina e leptina ao lado do equilíbrio da flora.<sup>76</sup>

Apenas um estudo incluído utilizou probiótico como intervenção testada. E, ao final, os seus resultados mostraram diferença significativa intra e intergrupos, com relação à redução do peso, que foi observada em ambos os grupos, porém expressivamente maior no grupo probiótico em comparação ao placebo. Segundo os autores, a redução do peso observada também no grupo controle, confirmou os efeitos benéficos da alimentação com restrição calórica. Este estudo não avaliou os parâmetros metabólicos, e evidenciou que além do peso, todos os índices antropométricos (IMC e cintura) foram significativamente mais baixos no grupo probiótico, o que foi associado ao efeito positivo do uso produto testado.

A análise dos estudos incluídos nesta revisão mostrou eficácia do uso de pré e probióticos no controle antropométrico e nas variáveis metabólicas em mulheres com excesso de peso; no entanto, foi possível perceber maior eficiência no uso do prebiótico inulina em relação aos probióticos, quando comparados os benefícios identificados nos resultados. A influência de uma dieta balanceada, com quantidade reduzida de alimentos hipercalóricos, ricos em gordura e açúcar, associada ao uso de probióticos e/ou suplementação com prebióticos específicos, como a inulina, no controle de medidas antropométricas e marcadores metabólicos. Esses dados reforçam a necessidade de estudos que abordem a alimentação como protagonista de uma microbiota intestinal saudável, justificando assim todos os benefícios que ela pode trazer à nossa saúde, como controle de peso e doenças relacionadas à obesidade. Novas pesquisas são necessárias sobre essa questão, visando maior segurança no uso de pré e probióticos com objetivos definidos.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com duração de 12 semanas, sendo as etapas do estudo realizadas realizado de abril a agosto de 2019.

### 4.2 População e local do estudo

O estudo foi conduzido em ambulatório público multiprofissional especializado no tratamento da obesidade, PEPE, em Salvador, Bahia, que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde.

Foram incluídas pessoas do sexo feminino, com idade superior a 18 anos, Índice de Massa Corpórea (IMC) [20] maior ou igual a 25 Kg/m<sup>2</sup> e Circunferência de cintura (CC) maior do que 80 cm, com risco de disbiose detectado pelo questionário DIS (elaborado pelos pesquisadores), APENDICE A, mediante convite às mais assíduas de um universo de 250 participantes, e posterior randomização. Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerado um nível de significância de 5% e poder estatístico de 80% para redução mínima de 500g do peso por semana. Levou-se em consideração o intervalo de confiança de 95%, segundo dados de estudos anteriores, sendo então convidadas 80 mulheres.

Foram excluídas as mulheres cujo nível de compreensão e comunicação comprometessem a acurácia das respostas aos questionários aplicados, gestantes ou nutrizes, aquelas submetidas à hemodiálise crônica, aquelas que faziam uso de estrógenos, quimioterápicos, anorexígenos, antibióticos, insulina e anabolizantes.

### 4.3 Delineamento do estudo

As participantes incluídas no ensaio clínico foram randomicamente alocadas para receberem suplementação com probiótico (grupo teste - GT), composto por 10<sup>9</sup> UFC de cada uma das seguintes cepas: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium lactis*; ou placebo, composto



por fibras insolúveis (grupo placebo - GP), embalados em sachês idênticos. O GP recebeu 5g de celulose (fibra insolúvel) para consumir uma vez por dia antes de dormir, diluído em 100 mL de água, por 90 dias e GT recebeu 5,5g de simbiótico uma vez por dia, antes de dormir, diluído em 100 mL de água. Todos os sachês foram produzidos em farmácia de manipulação localizada em Curitiba, PR, conforme a padronização das pesquisadoras, encaminhados via transporte aéreo, com controle de embalagem e temperatura. O plano de randomização em blocos de oito foi gerado por uma profissional não envolvida em nenhuma outra fase da pesquisa. Os dois grupos receberam orientações qualitativas para alimentação rica em fibras, com alimentos contendo FOS (frutoligossacarídeos), com reduzida quantidade de carboidratos simples e gorduras.

A avaliação inicial aconteceu após triagem e aceite do convite, quando as participantes compareceram ao ambulatório para assinatura do TCLE, (APÊNDICE B) responderem ao questionário DIS (elaborado pelas pesquisadoras, não validado, porém testado durante a elaboração do protocolo, como Projeto Piloto com 20 mulheres atendidas no ambulatório em questão, 90 dias antes da randomização) para avaliação do risco de disbiose (que inclui informações sobre o estilo de vida, idade, cirurgia e/ou uso de antibióticos e antiinflamatórios no intervalo anterior de 30 dias) e ao Inquérito Alimentar Qualitativo (IAQ), utilizado como padrão no ambulatório onde o estudo foi realizado (testado durante a elaboração do protocolo, como Projeto Piloto com 20 mulheres atendidas no ambulatório em questão, 90 dias antes da randomização, junto com o questionário DIS), aplicado pelas pesquisadoras (APÊNDICE C), para a verificação dos consumo alimentar, que é um questionário de frequência alimentar, e serem encaminhadas ao laboratório para coleta de sangue para exames laboratoriais (glicemia jejum, hemoglobina glicada, colesterol total (CT) e frações, triglicérides, determinação de Índice de Homa-IR (sendo considerada a resistência a insulina se maior do que 4,65 isolado ou maior do que 3,60 e IMC maior do que 27,5kg/m<sup>2</sup>,<sup>77-79</sup> pH fecal e Teste de disbiose (INDICAN), que é o resultado da decomposição do triptofano intestinal, estando normalmente presente em traços na urina, identificado a partir da Reação de Obermayer.<sup>80</sup> De acordo com os resultados deste exame se disbiose presente, pode ser classificada como leve (+/IV ou ++/IV), moderada (++/IV) ou grave (++++/IV).

Na segunda visita, após a realização dos exames, a participante retornava ao ambulatório para avaliação antropométrica, que incluía a aferição do peso, altura, circunferência da cintura (CC) e cálculo do IMC<sup>77</sup> e para receber as recomendações nutricionais a serem seguidas, de forma qualitativa (caracterizada pela remoção de alimentos com alto teor de gordura (preparações fritas e com gordura aparente), carne vermelha, açúcares em geral, industrializados e aumento de alimentos reguladores, (fontes de fibras, principalmente solúveis, com destaque a alimentos como inhame, cebola, alho, maçã sem casca, aveia, e a água) e os 90 sachês, embalados em envelopes de cor parda, após terem sido separados e identificados com a randomização, para início no mesmo dia em que receberam, considerado como dia 1 da suplementação. Durante os 90 dias, as participantes eram monitoradas por telefone, duas vezes por semana para verificação do quantitativo de sachês disponíveis e a adesão à alimentação orientada.

A reavaliação, chamada de terceira visita, aconteceu no primeiro dia de atendimento ambulatorial após a conclusão da suplementação, quando as participantes foram reavaliadas quanto às medidas antropométricas (peso e CC) e ao IAQ (para a verificação da adesão às orientações alimentares e encaminhadas para a repetir os exames laboratoriais no dia seguinte à consulta.

A quarta visita foi realizada 15 dias após a realização dos exames, quando os novos resultados já estavam disponíveis, para apresentação dos resultados às participantes.

A medida de desfecho primário consistiu na redução do peso em valor médio de 500g por semana. O desfecho secundário consistiu no controle da disbiose, do perfil lipídico e glicêmico.

#### **4.4 Variáveis do estudo**

Foram analisadas as variações do peso, IMC: Índice de massa corporal, circunferência da cintura, INDICAN, pH fecal, glicemia de jejum, hemoglobina glicada HOMA-IR, TG: Triglicérides, CT: Colesterol total, HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade, antes e após a intervenção.

#### **4.5 Análise estatística**

A análise estatística foi feita de acordo com a intenção de tratar. As variáveis foram descritas, utilizando-se frequências absolutas e relativas (%) para as categóricas e mediana e intervalo interquartilico para expressar o comportamento daquelas de natureza quantitativa, já que as variáveis não apresentaram distribuição normal. Para comparar as variáveis clínicas e antropométricas entre os grupos, utilizou-se o teste não-paramétrico de *Mann Whitney*. A comparação intra-grupo antes e após o tratamento foi feita através do teste não paramétrico de Wilcoxon.

Os dados foram analisados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 22.

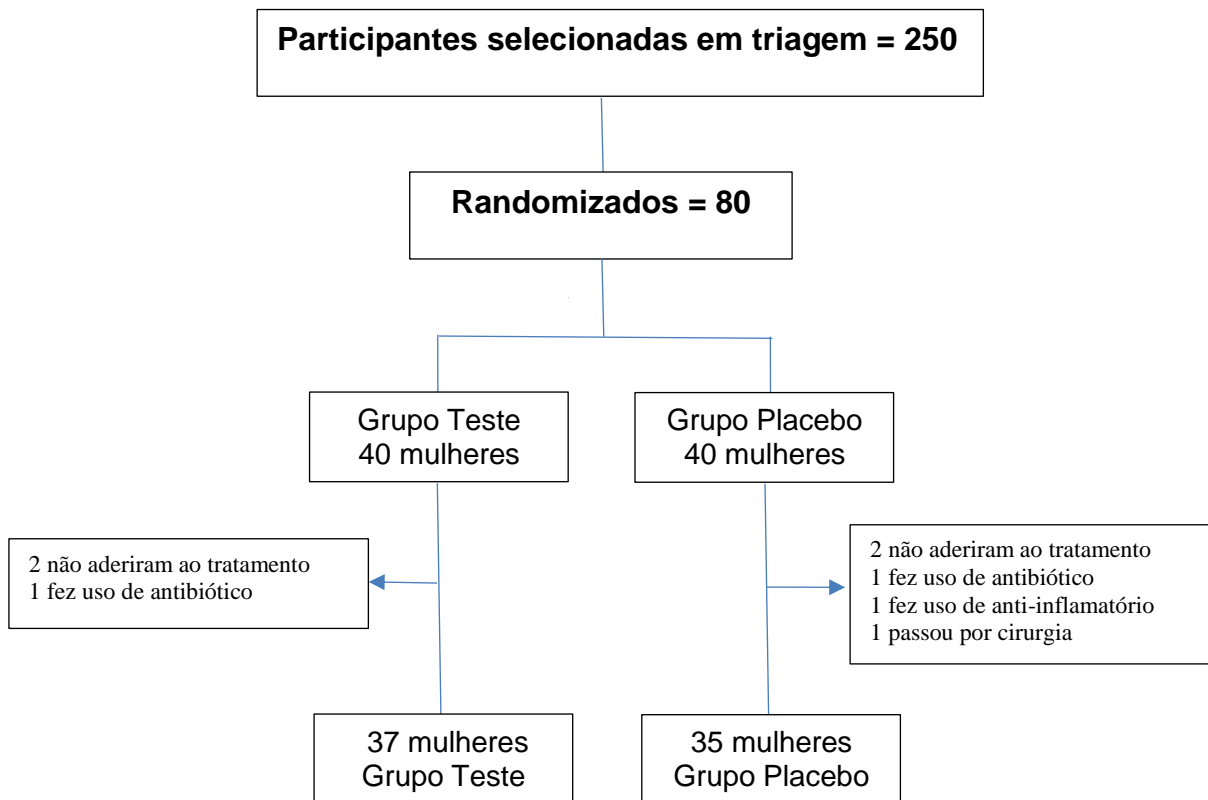
#### **4.6 Considerações Éticas**

O protocolo clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Bahiana de Medicina sob o número 2.881.353, CAAE 90708618.7.0000.5544 (Anexo B) e todas as participantes incluídas assinaram o TCLE (APÊNDICE B) antes do início do estudo. O projeto foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) (Anexo C) sob o número do UTN: U1111-1220-2109.

## 5 RESULTADOS

Das 80 participantes incluídas de acordo com os critérios pré-estabelecidos, 72 completaram o período de intervenção, sendo 37 do GT e 35 do GP. Saíram do estudo três mulheres do GT e cinco do GP. T 3.

**Figura 3 - Fluxo do estudo**



**Legenda:** A figura 3 descreve o fluxo do estudo partindo-se do total de 250 participantes assíduas ao ambulatório, considerando-se as mulheres incluídas e excluídas, conforme os critérios estabelecidos, assim como as intercorrências ao longo da pesquisa.

A Tabela 1 apresenta algumas das características gerais das participantes estudadas. Destaca-se que não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em relação às variáveis, caracterizando homogeneidade intergrupo.

**Tabela 1** - Características gerais basais dos grupos. Salvador, Bahia, Brasil, 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>Teste (n = 37)</b>	<b>Placebo (n = 35)</b>	<b>P-valor</b>
Idade (anos)	53 [49,6:57,7]	56 [47:69]	0,72
Renda família média (R\$)	800,00 [689,6:928]	720,00 [605:835]	0,53
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35,9 ± 6,5	34,5 ± 5,8	0,13
<b>Variáveis</b>	<b>Teste (n = 37)</b>	<b>Placebo (n = 35)</b>	<b>P-valor</b>
Peso (kg)	98 [83,9: 103,1]	96,6 [87: 107]	0,98
CC (cm)	105 [98: 116]	108 [101: 117]	0,65
Glicemia jejum (mg/dL)	93,7 [90,8: 101,1]	95,6 [89:119]	0,56
Hb glicada (%)	6 [5,6: 6,5]	6,1 [5,7:7,1]	0,75
CT (mg/dL)	198 [171: 215]	183 [147:208]	0,45
LDL (mg/dL)	123,05 [92,05: 135,7]	110,2 [80,4:135,10]	0,43
HDL (mg/dL)	46,2 [42: 56,1]	43 [39,6:47,7]	0,41
TG (mg/dL)	134 [98: 164,5]	134 [86:180]	0,20
HOMA-IR	3,81 [2,45: 6,39]	3,97 [2,02: 7,23]	0,15

Com relação à escolaridade, 69% referiram ter concluído o ensino médio e exercer atividades domésticas não remuneradas; 99% se autodeclararam negras. Todas relataram tentativa de perda de peso sem sucesso por mais de cinco anos. Não foi observada diferença entre os grupos com relação ao peso e à circunferência da cintura.

Com relação ao consumo alimentar identificado através do IAQ, verificou-se que 68,5% consumiam grande quantidade de alimentos energéticos, ricos em carboidratos e em lipídios (incluindo frituras e carne vermelha) além de apresentarem baixa ingestão de alimentos reguladores e de água; 21,5% consumiam alimentos reguladores (ricos em fibras), apesar de manter alimentos energéticos na alimentação diária e 10% referiram não consumir excesso de carboidratos e gorduras. Todas consumiam carne vermelha no mínimo 02 vezes por semana. Quanto à atividade física, 35% realizavam caminhadas de duas a três vezes por semana e 65% eram sedentárias.

A avaliação dos resultados do DIS, demonstrou que mais da metade (59,46%) daquelas que fizeram parte do grupo teste tinham médio risco, enquanto para o GP esse percentual foi de 45,71%. Acrescenta-se a este dado os resultados do parâmetro

INDICAN, pois cerca de 37% das participantes de ambos os grupos apresentaram disbiose (independente da classificação) no primeiro momento da avaliação.

A tabela 2 apresenta uma comparação dos dados antropométricos entre os grupos antes e após a intervenção. Não houve diferença absoluta entre as médias de peso no final do estudo, mas a análise do grupo teste antes e após o tratamento, apresentado na tabela 3 mostra uma mediana de perda de 4,3% do peso corporal, sendo a diferença de peso antes e após a intervenção estatisticamente significativa, enquanto que no grupo placebo houve ganho de peso, sem significância estatística. Não foi observada mudança na circunferência da cintura mas notou-se que a mediana do GT era um pouco menor do que a mediana do GP tanto no início quanto no final do estudo.

**Tabela 2** - Avaliação antropométrica antes e após a intervenção – Intergrupos. Salvador, Bahia, Brasil, 2019.

Variável	Início (M1)*		P-valor Teste de Mann Whitney	Após 3 meses (M2)**		P-valor Teste de Mann Whitney
	Teste	Placebo		Teste	Placebo	
	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)		mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	
<b>Peso (kg)</b>	98 [83,9: 103,1]	96,6 [87: 107]	0,12	93,8 [82,9: 104]	97 [85,1: 106,9]	0,65
<b>CC (cm)</b>	105 [98: 116]	108 [101: 117]	0,82	104,85 [100: 115]	105 [101: 116]	0,79

Legenda: \*Momento 1 \*\*Momento 2

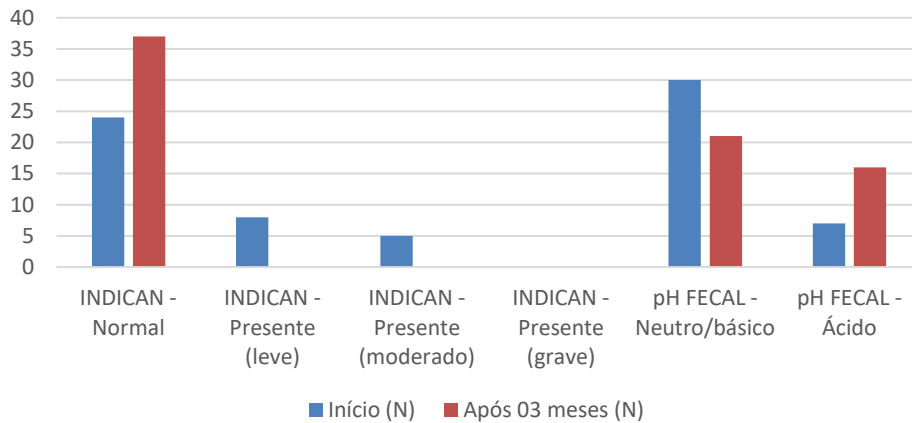
**Tabela 3** - Avaliação antropométrica antes e após a intervenção – Intragrupos. Salvador, Bahia, Brasil, 2019.

Variável	Grupo Teste		P-valor Wilcoxon pareado	Grupo Placebo		P-valor Wilcoxon pareado
	Início	Após 3 meses		Início	Após 3 meses	
	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)		mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	
<b>Peso (kg)</b>	98 (83,9; 103,1)	93,8 (82,9; 104)	0,02	96,6 (87; 107)	97 (85,1; 106,9)	0,15
<b>CC (cm)</b>	105 (98; 116)	104,85 (100; 115)	0,11	108 (101; 117)	105 (101; 116)	0,09

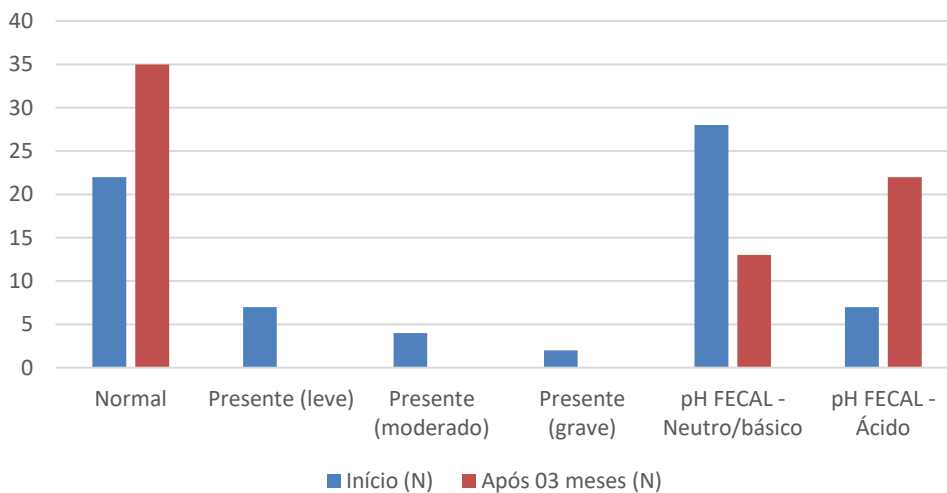
Após o fornecimento das orientações acerca das escolhas alimentares, observou-se equilíbrio em relação à adesão ou não das participantes entre os grupos, pois 40% do GT aderiram totalmente contra 37,84% do GP. Ao final do estudo 100% das participantes apresentaram INDICAN normal. A análise dos resultados do pH fecal demonstrou que ambos os grupos apresentaram melhor perfil (pH ácido) após a

intervenção, conforme demonstram os Gráficos 1 e 2, destacando-se a melhor performance para o GP, porém, sem significância estatística.

**Gráfico 1** - Análise da evolução do INDICAN antes e após a intervenção no Grupo Teste (GT). Salvador, Bahia, Brasil, 2019.



**Gráfico 2** - Análise da evolução do INDICAN antes e após a intervenção no Grupo Placebo (GP). Salvador, Bahia, Brasil, 2019.



A tabela 4 apresenta os parâmetros laboratoriais antes e após a intervenção em cada grupo. O índice HOMA-IR (Tabela 4), estava elevado no início do tratamento em ambos os grupos, mostrando elevada prevalência de resistência à insulina, não sendo observada modificação após a intervenção. Também não foi observada redução da glicemia ou da HbA1c. Quanto ao perfil lipídico foi possível observar redução do LDL

e aumento do HDL após a intervenção em ambos os grupos, mas com significância apenas no grupo placebo.

**Tabela 4** - Avaliação metabólica antes e após a intervenção intragrupos. Salvador, 2019.

Variável	Teste			Placebo		
	Início mediana (IIQ)	Após 3 meses mediana (IIQ)	P-valor Wilcoxon pareado	Início mediana (IIQ)	Após 3 meses mediana (IIQ)	P-valor Wilcoxon pareado
<b>Glicemia jejum (mg/dL)</b>	93.7 (90.8: 101.1)	94.4 [87.3: 117.3]	0,35	95.6 [89: 119]	99.7 [89.2:129.3]	0,88
<b>Hb glicada (%)</b>	6 (5.6: 6.5)	6.2 [5.7: 6.7]	<b>0,01</b>	6.1 [5.7: 7.1]	6.3 [5.8: 6.9]	<b>0,03</b>
<b>CT (mg/dL)</b>	198 (171: 215)	190 [170: 203]	0,15	183 [147: 208]	170 [142:197]	0,06
<b>LDL (mg/dL)</b>	123.05 (92.05: 135.7)	113 [90: 131]	0,11	110.2 [80.4:135.10]	95 [75:121]	<b>0,02</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	46.2 (42: 56.1)	47 [41: 58]	0,24	43 [39.6:47.7]	46 [40:54]	<b>0,02</b>
<b>TG (mg/dL)</b>	134 (98: 164.5)	123 [100: 155]	0,20	134 [86:180]	131 [81:173]	0,81
<b>HOMA-IR</b>	3,81 [2,45: 6,39]	4,37 [2,395: 6,095]	0,12	3,97 [2,02: 7,23]	3,74 [2,09:7,56]	0,26



## 6 DISCUSSÃO

Os dados sóciodemográficos apresentaram um público feminino composto, quase que em sua totalidade, por participantes negras, sendo que a maioria tem renda baixa, exercem atividades do lar e tiveram pouco acesso à educação. Estes são fatores importantes a serem considerados, uma vez que podem interferir nas escolhas alimentares devido ao custo e à cultura.

Observou-se no presente estudo que o somatório da adesão total e parcial pelas participantes às orientações nutricionais fornecidas foi de 57,14% e de 54,06%, para o GT e GP, respectivamente, o que representa alteração do consumo alimentar com a inclusão de alimentos com maior teor de fibras, especialmente das solúveis como a inulina e os frutoligosacarídeos (FOS), que exercem ação prebiótica: não são digeríveis, são fermentáveis por bactérias benéficas no cólon e podem alterar a composição da microbiota para um tipo mais saudável.<sup>81</sup> A referida adesão à alimentação com maior teor de fibras pode justificar a ausência de disbiose e os melhores resultados do pH fecal em ambos os grupos após a intervenção, sendo que no início do estudo, 36,1% da população apresentava disbiose. Estudos descrevem o efeito de intervenções com fibras alimentares na composição da microbiota intestinal em adultos saudáveis resultando em maior abundância de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp., bem como em níveis fecais elevados da produção de butirato em comparação com o grupo de contadores de baixa fibra.<sup>81,82</sup> Como os dois grupos apresentaram resultados similares, pressupõe-se que no presente estudo o efeito da dieta, e não do probiótico, exerceu eficácia no controle da disbiose e do pH fecal.

Frutas, legumes e cereais integrais são as principais fontes de fibras da dieta humana.<sup>83</sup> Sofrem degradação microbiana e subsequente fermentação para os produtos finais AGCC (butirato, propionato e acetato). O butirato produzido principalmente pela Firmicutes<sup>83</sup> a partir do consumo de 30g de fibras solúveis, é a principal fonte de energia para os colonócitos e desempenha um papel importante na manutenção da barreira intestinal.<sup>83-86</sup> Dieta pobre em fibras auxilia na diminuição de numerosas taxas bacterianas específicas e reduz a diversidade, contribuindo com o surgimento e manutenção da disbiose. Alto teor de gordura animal, como carne e queijo, mudaram dramaticamente e imediatamente a estrutura da comunidade da

microbiota intestinal em participantes humanos<sup>87,88</sup> em curto espaço de tempo (2 a 3 dias).<sup>89</sup>

O desfecho principal, aqui investigado, foi a perda de peso, identificada, com diferença estatística significativa no Grupo Teste. Este resultado pode ser atribuídos ao uso do probiótico, uma vez que não foi encontrado no GP. A média de perda de peso nos três meses foi de 4,3% do peso corporal, perto dos 5% considerados como sucesso da intervenção. É possível, que estudos mais prolongados sejam úteis para avaliar melhor esse efeito.

A microbiota intestinal tem um papel importante para a compreensão da fisiopatologia da obesidade, o que pode ser explicado pelas quantidades aumentadas de Firmicutes em relação a Bacteroidetes, que resultam em metilação dos genes relacionados à obesidade e outras comorbidades, a fim de promover a expressão gênica e também estimular hormônios que influenciam a função metabólica através do aumento da capacidade de captar energia. A microbiota intestinal influencia o metabolismo do indivíduo, a sua capacidade de extração calórica de alimentos e o seu armazenamento no tecido adiposo, o que predispõe um indivíduo à obesidade. Alguns mecanismos podem explicar esta influência da microbiota, como a modulação de absorção e excreção de gordura, a redução da endotoxemia e inflamação e a modulação de numerosos genes envolvidos na lipogênese hepática e/ou lipólise do tecido adiposo.<sup>90</sup>

Outros estudos revelaram a importância da dieta na composição da microbiota intestinal, gênese da obesidade e a regulação do peso corporal. Tem sido observado que adultos obesos submetidos a uma dieta hipocalórica (tanto baixo teor de gordura quanto baixo teor de carboidratos de carbono) apresentam aumentos as proporções fecais do filo Bacteroidetes ou subgrupos do gênero Bacteroides, associado à perda de peso e acompanhada em alguns casos de reduções do filo Firmicutes ou seus subgrupos. Também tem sido associada à obesidade uma menor proporção de Bacteroidetes e uma maior proporção de Actinobactérias, após comparar o microbiota fecal de indivíduos obesos e magros.<sup>91</sup>

Estudos comprovam também que a introdução das fibras pode conduzir à redução da ingestão energética, que levaria à perda de peso com consequente melhoria nos parâmetros metabólicos.<sup>92</sup> Essa hipótese pôde ser verificada ao demonstrarem que a suplementação da inulina foi capaz de neutralizar o efeito do aumento de massa gorda induzida pela dieta e em ratas suplementadas com amido resistente que apresentaram menor ganho ponderal e menor da gordura abdominal quando comparadas com outras que não receberam a mesma suplementação.<sup>93-95</sup> Neste estudo, entretanto, o maior consumo das fibras não conduziu à perda de peso tal como o uso dos probióticos. Também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos, com relação à CC.

A análise dos resultados desta pesquisa, referente ao perfil lipídico antes e após a intervenção com os probióticos e as orientações para alimentação rica em fibras, evidenciou melhores resultados em ambos os grupos, porém sem diferença estatística significativa entre eles, mas significativa no grupo placebo antes e após a intervenção com relação ao LDL-c e ao HDL-c. É importante destacar o efeito hipolipidêmico das fibras. Estudos conduziram à hipótese de que os FOS poderiam reduzir a capacidade lipogênica hepática, através da inibição da expressão gênica das enzimas lipogênicas, resultando em secreção redução de VLDL-c. Essa inibição poderia ser conseguida via produção de AGCC ou via modulação de insulinemia, através de mecanismos desconhecidos.<sup>96</sup> Redução de CT e LDL-c foi observada em pacientes obesos após intervenção com o uso de fibras.<sup>97</sup> Apesar da via de modulação da insulinemia já ter sido descrita por estudos através do uso de fibras e também de probióticos, neste estudo não foi observado melhor perfil glicêmico intra e intergrupos apesar de casos pontuais terem sido identificados.

Os resultados deste estudo demonstram que houve aumento da hemoglobina glicada em ambos os grupos, com significância estatística. É possível evidenciar uma falsa elevação dos valores de hemoglobina glicada em decorrência da redução do consumo de ferro, de vitamina B12 ou de folato<sup>98</sup> que, no caso da população estudada, pode ter sido resultado da redução de alimentos de origem animal como a carne vermelha e vísceras em decorrência das orientações nutricionais fornecidas.

Por não apresentarem diferença significativa no controle metabólico entre os grupos nos dois momentos, os resultados aqui encontrados contrariam o que a maioria das publicações afirmam com relação ao impacto do uso de probióticos visando o controle das variáveis com vistas ao desfecho secundário. Entretanto, outros estudos também não conseguiram comprovar os benefícios do uso dos probióticos, de forma isolada, em humanos.<sup>99</sup>

Pode ser considerado como limitação, o fato de não ter sido definido o perfil da microbiota das participantes, antes e após a intervenção visando a verificação dos tipos de cepas predominantes com vistas à relação F:B, pois sabe-se que bactérias intestinais específicas e seus metabólitos afetam o metabolismo do hospedeiro e o comportamento alimentar, e a disbiose desse biossistema pode levar à síndrome metabólica.<sup>99</sup> Além disso, outros fatores confundidores de difícil controle em pesquisa com humanos também podem ser referidos como influenciadores nos resultados aqui descritos: a frequência da prática de atividade física, a composição exata da alimentação durante todo o período (pois esta depende da aquisição das participantes), a genética, as alterações hormonais, o ciclo circadiano e as horas de sono, quem deve ser considerados em estudos como este.

Contudo, destaca-se a contribuição dos resultados aqui apresentados, de forma inédita, para a conduta nutricional, voltada para a população com o mesmo perfil estudado, elevando ainda mais a importância da alimentação equilibrada, sem alimentos industrializados, predominando os *in natura*, ricos em fibras, assim como a utilização de probiótico com múltiplas cepas associado ao consumo de alimentos vegetais como prioridade.

## 7 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo sugerem efeito benéfico do uso de probiótico com múltiplas cepas associado à alimentação rica em fibras com ação prebiótica e reduzida em açúcares e gorduras no controle do peso, assim como demonstraram efeito positivo desta mesma alimentação *per si* sem a associação dos probióticos no controle da disbiose e no melhor perfil lipídico; contudo, como descrito, e contrariando outras publicações, nem os probióticos nem as fibras da alimentação de forma isolada conseguiram contribuir com o controle do perfil glicêmico.

Dessa forma, sugere-se que há a necessidade de novos estudos que visem comparar a eficácia do uso de probióticos com ou sem prebióticos no controle das variáveis aqui investigadas, visando contribuir com evidências que sejam suficientes para a recomendação do tratamento da disbiose intestinal, controlando os possíveis vieses aqui identificados.

## REFERÊNCIAS

1. Gotteland L, Gauthier M, Magne F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020;12:1474.
2. Alves CC, Cardinelli CS, Sala PC, et al. Influence of Intestinal Microbiota on BodyWeight Gain. A Narrative Review of the Literature. *Obes. Surg.* 2015; 25:346–353.
3. Amar J, Cani PD, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–1772.
4. Agbalalah T, Amabebe E, Orubu ESF, Robert FO. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*.2020;123:1127–1137.
5. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol*, 21, 8787–8803. 2015.
6. Yong VB. The Role of the Microbiome in Human Health and Disease. An Introduction for Clinicians. *BMJ*.2017:356.
7. Li R, Qin J, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65.
8. Dreyer JL, Liebl AL. Early colonization of the gut microbiome and its relationship with obesity. *Hum Microbiome J*. 2018;10:1–5.
9. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6:110–119.
10. Bäckhed F, Ley RE, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2005;102:11070–11075.
11. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*.2011; 94:58–65.
12. Ley RE, Mahowald MA, Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027–1031.
13. Davis CD. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today*. 2016;51:167–174.
14. Hu H-J, Jang HB, Park S-G, et al. Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents. *PLOS ONE*. 2015;10: e0134333.
15. Schäfer K, Schwartz A, Taras D, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010;18:190–195.

16. Robson A. Preventing diet-induced disease: bioavailable diets rich in nutrients and low energy. *Nutrition and Health*. 2009; 20 (2):135-166.
17. Campbell P, Ghoshal K, Kent A, et al. Obesity and cardiovascular results: a review. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5 (1): 77-85.
18. Gibson GR, Hoyle L, Roberfroid M, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104:S1–S63.
19. Ferguson LR, Lim CC, Tannock GW. Dietary fibres as “prebiotics”: implications for colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49:609–619.
20. Robson AA. Preventing Diet induced disease: Bioavailable nutrient-rich, low-energy-dense diets. *Nutrition and Health*. 2009;20:135–166.
21. Brasil. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Pesquisa Nacional de Saúde, IBGE. 2019.
22. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2020.
23. Sivamaruthi BS, et al. A Review on Role of Microbiome in Obesity and Antiobesity Properties of Probiotic Supplements. *BioMed Research International*. 2019.
24. Gibson G, 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. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017;14:491–502.
25. Turnbaugh PJ, et al. Um microbioma intestinal associado à obesidade com capacidade aumentada de captação de energia. *Nature*. 2006;444:1027–1031.
26. Nehra V, Allen JM, Mailing LJ, Kashyap PC, Woods JA Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Fisiologia*. 2016;31:27–335.
27. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Papel da Microbiota Intestinal na Etiologia da Obesidade: Mecanismos Propostos e Revisão da Literatura, *J. Obes*. 2016.
28. Agustí A, et al. A interação entre o eixo intestino-cérebro, obesidade e função cognitiva. *Neurosci*. 2018;12:155.
29. Zhang C, et al. Interações entre a microbiota intestinal, genética do hospedeiro e dieta relevante para o desenvolvimento de síndromes metabólicas em camundongos. *ISME J*. 2010;4:232–241.

30. David LA, et al. A dieta altera de forma rápida e reproduzível o microbioma intestinal humano. *Nature*. 2014;505:559–563.
31. Vaghef-Mehrabany E. Calorie restriction in combination with prebiotic supplementation in obese women with depression: effects on metabolic and clinical response. *Nutritional Neuroscience*. 2019.
32. Dehghan P, Gargari BP, Asgharijafarabadi M. Effects of High Performance Inulin Supplementation on Glycemic Status and Lipid Profile in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Health Promotion Perspectives*. 2013;3(1): 55-63.
33. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34:39–58.
34. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 690–703.
35. Bajzer M, Seeley RJ. Obesity and gut flora. *Nature*. 2006; 444:1009–1010.
36. Dreyer JL, Liebl AL. Early colonization of the gut microbiome and its relationship with obesity. *Hum Microbiome J*. 2018;10:1–5.
37. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:11070–11075.
38. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94:58–65.
39. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy. *Nature*. 2006; 444:1027–1031.
40. Agbalalah T, Amabebe E, Orubu ESF, Robert FO. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2020;123:1127–1137.
41. Haro C, Garcia-Carpintero S, Rangel-Zuniga OA, Alcala-Diaz JF, Landa BB, Clemente JC, et al. Consumption of two healthy dietary patterns restored microbiota dysbiosis in obese patients with metabolic dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61.
42. Perez-Martinez P, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem*. 2016;27:27–31.
43. Bayer EA, Lamed R, White BA, Flint HJ. From cellulosomes to ellulosomics. *Chem Rec*. 2008; 8:364–77.



44. Salyers AA, Vercellotti JR, West SE, Wilkins TD. Fermentation of mucin and plant polysaccharides by strains of *Bacteroides* from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 1977;33:319–22.
45. Falony G, Vlachou A, Verbrugghe K, De Vuyst L. Cross-feeding between *Bifidobacterium longum* BB536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:7835–41.
46. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013;11:61.
47. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73:1073–8.
48. Hold GL, Schwartz A, Aminov RI, Blaut M, Flint HJ. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69:4320–4.
49. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes* 2012;36:817–25.
50. Drissi F, Merhej V, Angelakis E, El Kaoutari A, Carriere F, Henrissat B, et al. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr Diabetes.* 2014;4:e109.
51. Hadi A, Sepandi M, Marx W, Moradi S, Parastouei K. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complementary Ther. Med.* 47. 2019.
52. Wostmann BS, Larkin C, Moriarty A. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree wistar rats. *Laboratory Animals.* 1983; 33(1):46–50.
53. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007;104(3):979–984.
54. Rabot SM, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB Journal.* 2010;24(12):4948–4959.

55. Madjd A, et al. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with lowfat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial, *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 103. 2. 2016. 323–329.
56. Mahadzir MDA, et al. Effect of probiotic microbial cell preparation (MCP) on fasting blood glucose, body weight, waist circumference, and faecal short chain fatty acids among overweight Malaysian adults: A pilot randomised controlled trial of 4 weeks,” *Malaysian Journal of Nutrition*. 2017;23(3):329–341.
57. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann. Intern. Med.* 2009;151:264–269.
58. Cuevas-Sierra A, et al. Diet, GutMicrobiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. American Society for Nutrition. All rights reserved. *Adv Nutr.* 2019;10:S17–S30.
59. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016;8(1):42.
60. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PGB, Neyrinck AM, Bindels LB, de Vos WM, Gibson GR, Thissen JP, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013;62(8):1112–21.
61. Mitchell CM, Davy BM, Halliday TM, Hulver MW, Neilson AP, Ponder MA, Davy KP. The effect of prebiotic supplementation with inulin on cardiometabolic health: rationale, design, and methods of a controlled feeding efficacy trial in adults at risk of type 2 diabetes. *Contemp Clin Trials* 2015;45(Part B):328–37.
62. Parnell JA, Klancic T, Reimer RA. Oligofructose decreases serum lipopolysaccharide and plasminogen activator inhibitor-1 in adults with overweight/obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(3):510–3.
63. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of transgalactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J Nutr.* 2013;143(3):324–31.
64. Nichenametla SN, Weidauer LA, Wey HE, Beare TM, Specker BL, Dey M. Resistant starch type 4-enriched diet lowered blood cholesterol and improved body composition in a double-blind controlled crossover intervention. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(6):1365–9.
65. O’Connor S, Chouinard-Castonguay S, Gagnon C, Rudkowska I. Prebiotics in the management of components of the metabolic

- syndrome. *Maturitas* 2017;104:11–8.
66. Turnbaugh P, Backhed F, Fulton L, Gordon J. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3(4):213–23.
  67. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(3):979–84.
  68. JFWM, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143(4):913–6, e7.
  69. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–20.
  70. Ontario: (FAO e OMS). Londres. 2014. Disponível em [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
  71. Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, et al. Reavaliação de prosegurança biótica em humanos. *Food Chem Toxicol*. 2019;129:22-29.
  72. Tchernof, A.; Després, J.P. Fisiopatologia da obesidade visceral humana: uma atualização. *Physiol Rev*. 2013;3 (1): 359-404.
  73. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mecanismos subjacente à resistência à obesidade induzida pela dieta em ratos. *Proc Natl Acad Sci EUA A*. 2007;104 (3):979-984.
  74. Collado MC, Surono IS, Meriluoto J, et al. Potenciais probióticos características de cepas de *Lactobacillus* e *Enterococcus* isoladas de dadih tradicional leite fermentado contra patógenos intestinais colonização. *J Food Prot*, 2007;70 (3):700-705.
  75. Bagarolli RA, Tobar N, Oliveira AG, et al. Probióticos modulam intestino microbiota e melhorar a sensibilidade à insulina em camundongos DIO. *J Nutr Biochem*. 2017;50:16-25.
  76. Gerritsen J, et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes & Nutrition*. 2011;6(3):209-240.
  77. Cuppari L. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. Unifesp/EPM. Nutrição. 2005: 92.
  78. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. Clannad. 2017.

79. Buse J, Ferrsnini E, Kahn R, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289–2304.
80. Porto Editora – *reação de Obermayer* no Dicionário infopédia de Termos Médicos [em linha]. Porto: Porto Editora. [consult. 2022-07-05 04:08:19]. Disponível em <https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/reação de Obermayer>.
81. Doré J, Hibberd P, Petschow B, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1306(1):1-17.
82. Blaak EE, Diamant M, Vos WM. Do nutrient-gutmicrobiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Ver*. 2011;12(4):272-81.
83. Rossi M, So D, Whelan K, et al. Dietary fiber intervention in the composition of the intestinal microbiota in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Nutr*. 2018;107:965–983.
84. Bogdański P, Moszak M, Szulíńska M. You Are What You Eat—The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders—A Review. *Nutrients*. 2020;12:1096.
85. Lane JA, Mills S, Stanton C, et al. Precision nutrition and microbiome, part I: Current state of science. *Nutrients*. 2019;11: 923.
86. De la Fuente MK, Landskron G, Parada Venegas D, et al. Intestinal epithelium mediated by short-chain fatty acids (SCFAs) and immune regulation and its relevance to inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol*. 2019;10:1486.
87. Duncan SH, Flint HJ, Scott KP. Dietary fiber and intestinal microbiota. *Nutr. Touro*. 2008;33:201-211.
88. Carmody RN, David LA, Maurice CF, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014.
89. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2015.
90. Prados-Bo A, et al. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidade. *Nutr Hosp*. 2015; 31, Supl. 1:10-18.
91. Agostoni C, Rastmanesh R, Sanz Y. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res*. 2003; 69(1):144-155.
92. Feng B, Li P, Tang Z, Yan X, Wang L. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016.

93. Frota KGM, et al. Effect of prebiotics and probiotics on intestinal microbiota and metabolic changes in obese individuals. *Nutrire*. 2015;40(2):173-187.
94. Cani PD, Dewulf EM, Neyrinck AM, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR $\gamma$ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem*. 2011;22(8):712-22.
95. Janes M, Keenan MJ, Robert J, et al. Resistant starch from high amylose maize (HAM-RS2) reduces body fat and increases gut bacteria in ovariectomized (OVX) rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):981-4.
96. Daubioul C, Delzenne NM, Neyrinck A, et al. Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. *Br. J. Nutr., Wallingford*. 2002;87:255-259.
97. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27: 631–634.
98. Costa MJ de C. Interpretação de exames bioquímicos para Nutricionista. São Paulo. Atheneu. 2009;17-38.
99. Yacyshyn B, Yacyshyn PLMR. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;1(3).

## APÊNDICES

### Apêndice A – Questionário DIS



### QUESTIONÁRIO DIS

Nome: \_\_\_\_\_ Nº Registro PEPE: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_kg Altura: \_\_\_\_\_cm

IMC: \_\_\_\_\_kg/m<sup>2</sup> Renda média familiar mensal: \_\_\_\_\_ Salários mínimos (SM)

Instruções para preenchimento: Casa Sim (S) marcado corresponde a 1 ponto. No caso de paciente idosa (idade  $\geq$  60 anos), adicional 1 ponto ao somatório final.

Faixa etária (Classificação OMS)	Adulto ( )	Idosa ( )	Fator de risco para disbiose ( ) S ( ) N
Comorbidades	( ) Diabetes ( ) Hipertensão ( ) Dislipidemia ( ) Osteoporose ( ) Doença do trato gastrointestinal ( ) Hepatopatia ( ) Obesidade Fator de risco para disbiose ( ) S ( ) N		
Trauma ou cirurgia recente (até 3 meses)	( ) S ( ) N		Fator de risco para disbiose ( ) S ( ) N
Sintomas gastrintestinais	( ) Diarreia ( ) Constipação ( ) Gases ( ) Dor abdominal Fator de risco para disbiose ( ) S ( ) N		
Medicamentos em uso atual ou até 3 meses	( ) Antibiótico ( ) Protetor gástrico ( ) Laxante ( ) Analgésico ( ) Antiinflamatório ( ) Antidiarreico ( ) Outros: _____ Fator de risco para disbiose ( ) S ( ) N		
Estilo de vida	Tabagismo ( ) S ( ) N Etilismo ( ) S ( ) N	Fator de risco para disbiose ( ) S ( ) N	
Alimentação	Sedentarismo ( ) S ( ) N	Rica em fibras ( ) Pobre em fibras ( )	Fator de risco para disbiose ( ) S ( ) N
Fator de risco para disbiose positivo	Pontuação total: _____ ( ) > 5 ( ) < 5		

**Legenda:** Fator de risco > 5 = risco para disbiose presente - deve ser considerado

Fator de risco < 5 = risco para disbiose baixo - não deve ser considerado

## Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG ou CPF \_\_\_\_\_, concordo em participar do estudo **Impacto do uso de probiótico com múltiplas cepas sobre os marcadores inflamatórios e metabólicos em mulheres com obesidade central**. Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora: Renata Oliveira dos Santos Menezes sobre o meu estado nutricional fora dos padrões considerados ideais para a minha saúde, incluindo o meu peso e a medida da minha cintura e da necessidade de melhorar a minha alimentação e o meu estilo de vida, orientado por um Nutricionista e que ela por ser um destes profissionais poderá me ajudar. Fui orientada também, que para ajudar a mim e a outras pessoas a melhorarem a qualidade de vida, algumas análises serão realizadas neste estudo e que eu farei parte, dentre eles: o ensaio clínico e terapêutico, os procedimentos envolvidos, dentre eles a minha inclusão em um dos grupos, o Placebo ou o Suplementado; foi deixado claro para mim que estando neste último grupo, não estarei sujeita a risco, conforme a ficha técnica do produto simbiótico em anexo e que receberei sachês que deverão ser diluídos em 100ml de água e consumidos pela manhã e à noite associados ao aumento do consumo de água por dia para que o intestino funcione bem. Que será necessária a coleta de sangue no laboratório, cujo procedimento não é muito dolorido, que precisarei colher a minha primeira urina do dia, após asseio e trazer para o laboratório no intervalo de duas horas e que todos os resultados dos exames estarão a minha disposição. Fui orientada também sobre os possíveis benefícios decorrentes de minha participação para mim e para a população após a divulgação dos resultados e que para isto, haverá a necessidade de publicação dos mesmos em artigos e congressos sem que o meu nome seja mencionado. Foi garantido anonimato e o sigilo dos dados referentes a minha identificação, bem como a minha participação neste estudo não me trará nenhum benefício econômico.

A pesquisadora me garantiu disponibilizar qualquer esclarecimento adicional que eu venha solicitar durante o curso da pesquisa e o direito de desistir da participação em qualquer momento, sem que a

minha desistência implique em qualquer prejuízo ao meu tratamento no Ambulatório Didático Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, totalmente gratuito com o apoio do SUS. Estou ciente que terei acesso aos dados registrados e reforço que não fui submetido (a) à coação, indução ou intimação e que a qualquer momento, sem prejuízo do meu tratamento no Ambulatório Didático Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, totalmente gratuito com o apoio do SUS.

Para qualquer dúvida, contacte os seguintes pesquisadores: Dra. Maria de Lourdes Lima (Coordenadora do Ambulatório de Peso e deste Projeto) – tel: 71-9964-6233, email mlourdeslima@gmail.com ou Renata Oliveira dos S. Menezes (Nutricionista) - tel (71) 99158-5026, email renata.oliveira.nut@gmail.com.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura responsável \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisado \_\_\_\_\_

Impressão Digital

Profa. Dra. Maria de Lourdes Lima – Coordenadora





Feijão com carnes														
Feijão sem carnes														
Feijoada														
Folhosos														
Frango														
Frutas														
Inhame														
Legumes cozidos														
Linguiça														
Macarrão														
Manteiga														
Margarina														
Ovo														
Pão														
Peixe														
Pizza														
Salada crua														
Salada crua														
Salame														
Salsicha														
Sorvetes														

**Legenda:** D = dia; S = semana; M = mês; A ano.

## Apêndice D – Artigo publicado no journal of clinical nutrition & dietetics - effect of the use of probiotics and high fiber diet in patients with obesity: a randomized clinical trial

Research Article

iMedPub Journals  
www.imedpub.com

Journal of Clinical Nutrition & Dietetics

ISSN 2472-1921

2022

Vol.8 No.8:180

### Effect of the Use of Probiotics and High Fiber Diet in Patients with Obesity: A Randomized Clinical Trial

Maria De Lourdes Lima De Souza E Silva\* and Renata Oliveira Dos Santos Menezes

Department of Medicine and Human Health, Bahia School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil

\*Corresponding author: Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva, Department of Medicine and Human Health, Bahia School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil, E-mail: renata.oliveira.nut@gmail.com

Received date: July 04, 2022, Manuscript No. IPJCND-22-13941; Editor Assigned date: July 07, 2022, PreQC No. IPJCND-22-13941(PQ); Reviewed date: July 18, 2022, QC No. IPJCND-22-13941; Revised date: July 25, 2022, Manuscript No. IPJCND-22-13941(R); Published date: August 10, 2022, DOI: 10.36648/2472-1921.8.8.180

Citation: De-Souza-E-Silva MDLL, Santos-Menezes ROD (2022) Effect of the Use of Probiotics and High Fiber Diet in Patients with Obesity: A Randomized Clinical Trial. J Clin Nutr Diet Vol.8 No.8: 180.

#### Abstract

**Background:** This investigation was carried out in order to verify, in a specific sample (women, from the Northeast of Brazil), the effect of probiotics with multiple strains associated or not with a diet rich in fiber with prebiotic action on weight and the metabolic markers investigated in cases of metabolic syndrome, in order to compare what the literature has been describing for more than ten years, based on studies carried out with animals or humans, whose population has never been so selected, in order to be able to safely apply the use of probiotics for the aforementioned purpose in the tested population.

Thus, the objective of this study was to compare the effect of the use of probiotics with multiple strains associated with a diet rich in fiber with prebiotic action and reduced in sugars and fats with the effect of the same diet alone, in the control of dysbiosis, weight and metabolic markers in overweight women.

**Introduction:** Many animal studies have shown that obesogenic mechanistic pathways can be modulated by probiotics and prebiotics. This study aimed to compare the effect of the use of probiotics with multiple strains associated with a diet rich in fiber with prebiotic action and reduced in sugars and fats for three months, with the effect of the same diet alone, in the control of dysbiosis, weight and of metabolic markers in overweight women.

**Methods and Findings:** This is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial conducted with 72 patients in Salvador, Bahia, Brazil. Patients were divided into two groups and received either probiotic strains or placebo once daily. Both groups received dietary guidelines for increasing fiber. Anthropometric and laboratory assessments were performed before and after the intervention, a questionnaire was applied to screen the risks for dysbiosis and food frequency.

**Results:** We evaluated 72 low-income women, with a mean age of 55 years. There was adherence to the diet by approximately 39% of the sample. In both groups there was improvement in dysbiosis, significant weight loss in the test group and slight gain in the placebo group. There was an

improvement in the lipid profile in both groups, with significance only in the placebo group. There was no change in the glycemic profile. The analysis of the results showed efficiency of probiotics in weight control, probable efficiency of fibers per se and of probiotics in controlling dysbiosis and lipid profile, with no significant difference between GT and GP, as there was an improvement in both, and no better pattern was identified on glycemic control in both groups.

**Conclusion:** Confounding factors were identified during the development of the research and, therefore, new studies aimed at comparing the effectiveness of the use of probiotics with or without prebiotics in controlling the variables investigated here, aiming to contribute with evidence that is sufficient to recommend the treatment of intestinal dysbiosis, controlling for the possible biases identified here.

**Keywords:** Dysbiosis; Obesity; Probiotic; Prebiotic; fibers; Weight loss; Lipid profile.

#### Introduction

Obesity is a complex and multifactorial disease associated with several factors, including host genetics, decreased physical activity and excessive food intake [1]. In recent decades, the gut microbiota has been proposed as an additional factor that favors fat storage, weight gain, and insulin resistance. It inhibits the release of Fasting-Induced Adipose Factor (FIAP), an inhibitor of Lipoprotein Lipase (LPL) activity, resulting in the subsequent storage of triglycerides in adipose tissue and liver, and influences the development of metabolic endotoxemia and low-grade inflammation [2,3]. Which culminates in obesity and its comorbidities the synergy of the high-fat diet and the dysbiotic gut microbiota initiates a recipe that epigenetically programs the host for increased adiposity and poor glycemic control [4].

Thus, dysbiosis, characterized by the imbalance of the intestinal microbiota, with a predominance of more virulent microorganisms, leading to deleterious effects on the health of the host, has been associated with several chronic pathological conditions, such as obesity, type 2 diabetes (DM2), dyslipidemia and atherosclerosis [5,6]. It is related to stress, factors

associated with the modern lifestyle, including the consumption of foods low in fiber, pesticides, antibiotics, among others.

The intestinal microbiota is a complex community of microorganisms that inhabit the gastrointestinal tract and establish a close symbiotic relationship with the human host. It plays a crucial role in maintaining health, allowing the metabolism of indigestible food components and the synthesis of some vitamins, preventing the colonization of pathogens and contributing to the maintenance of the immune system [7].

It is mainly composed of two bacterial phyla, Firmicutes and bacteroidetes that represent more than 90% of the total community [3]. Studies show that the predisposition to increase body fat or obesity is determined by the Firmicutes: Bacteroidetes (F:B) ratio [8-10].

Obese microbiota exhibit significantly elevated F:B ratio compared to lean gut microbiota, even when food/energy consumption between groups is similar. Obese individuals show up to 50% less Bacteroidetes and more Firmicutes than lean individuals. On the other hand, the composition of Bacteroidetes in the obese microbiota is increased, while Firmicutes is reduced when there is weight loss and reduced consumption of a high-fat/carbohydrate diet, which shows how diet can influence the characteristic of the microbiota [11,12]. In addition, many studies carried out mostly with animals have shown that, interestingly, these mechanistic obesogenic pathways that are transmissible from one generation to another can be modulated through the administration of probiotics and prebiotics [4].

However, these microbiota changes may not be observed in some cases due to confounding factors that affect the composition of the gut microbiota beyond the dietary content, including fasting, antibiotic use, age, geographic location, intensity and regularity of the diet. Exercise, genetic, technical and clinical factors [13-15].

According to the World Health and Food Organization and the United Nations, probiotics are live microorganisms that, when administered in amounts, confer a health benefit on the host [16]. Human studies have reported improvements in the lipid profile, in particular, decreased level of TC, LDL-c and plasma TG and increased HDL-c, also insulin sensitivity and therefore obesity resulting from hypothalamic control of food intake and insulin signaling [17]. Prebiotics, on the other hand, are defined as non-digestible food ingredients (usually polysaccharides) capable of selectively stimulating the growth and/or activity of the microbiota, especially lactobacilli and bifidobacteria, thus providing health-promoting effects on the energy balance of the host, being able to be fermented by bacteria, giving rise to Short Chain Fatty Acids (SCFA) [18,19].

The objective of this study was to compare the effect of the use of probiotics with multiple strains associated with a diet rich in fiber with prebiotic action and reduced in sugars and fats with the effect of the same diet alone, in the control of dysbiosis, weight and metabolic markers in overweight women.

## Materials and Methods

This 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in a multi-professional public outpatient clinic specializing in the treatment of obesity, in Salvador, Bahia, with 80 patients. The clinical protocol was approved by the Ethics Committee and all included patients gave their written consent before being screened for the study, which was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) under the UTN number: U1111-1220-2109.

Female patients aged over 18 years, Body Mass Index (BMI) greater than or equal to 25 kg/ m<sup>2</sup> and Waist Circumference (WC) greater than 80 cm, participants of the Project for the study of excess were included [20]. Weight Management System (PEPE), with risk of dysbiosis detected by the DIS questionnaire (prepared by the researchers), by inviting the most assiduous patients from a universe of 250 patients and subsequent randomization. To calculate the sample size, a significance level of 5% and statistical power of 80% were considered for a minimum weight reduction of 500 g per week. The 95% confidence interval was taken into account, according to data from previous studies.

Women whose level of understanding and communication compromised the accuracy of the answers to the applied questionnaires, pregnant or lactating women, patients undergoing chronic hemodialysis, those using estrogens, chemotherapy drugs, anorectics, antibiotics, insulin and anabolic steroids were excluded.

Patients included in the clinical trial were randomly allocated to receive probiotic supplementation (test group-GT), composed of 10<sup>9</sup> CFU of each of the following strains: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* and *Bifidobacterium lactis*; or placebo, composed of insoluble fibers (placebo group-GP), packed in identical sachets. The eight-block randomization plan was generated by a professional not involved in any other phase of the research. Both groups received qualitative guidelines for a diet rich in fiber, with foods containing FOS (fructooligosaccharides), with reduced amounts of simple carbohydrates and fats.

The initial assessment took place after screening and acceptance of the invitation, when patients came to the outpatient clinic to sign the informed consent, answer the DIS questionnaire (prepared by the researchers) to assess the risk of dysbiosis (which includes information about lifestyle, age, surgery and/or use of antibiotics and anti-inflammatory drugs in the previous 30-day interval) and to the Qualitative Food Survey (IAQ), to verify eating habits, which is a food frequency questionnaire organized by food groups, and to be sent to the laboratory for blood collection for laboratory tests (fasting glucose, glycated hemoglobin, Total Cholesterol (TC) and fractions, triglycerides, determination of Homa-IR Index (insulin resistance being considered if greater than 4.65 alone or greater than 3.60 and BMI greater than 27.5 kg/ m<sup>2</sup>, fecal pH and Dysbiosis Test (INDICAN), which is the result of the

decomposition of tryptophan I intestinal tract, being normally present in traces in the urine, identified from the Obermayer reaction [21-23]. According to the results of this examination, if dysbiosis is present, it can be classified as mild (+/ IV or ++/ IV), moderate (++/ IV) or severe (++++/ IV).

On the second visit, after the examinations were performed, the patient returned to the outpatient clinic for an anthropometric assessment, which included measuring weight, height, Waist Circumference (WC) and BMI calculation and to receive nutritional recommendations to be followed. , in a qualitative way (characterized by the removal of foods with high fat content (fried preparations and with apparent fat), red meat, sugars in general, industrialized and increase of regulating foods, (sources of fiber, mainly soluble and water) and the 90 sachets, packed in brown envelopes, after being separated and identified with randomization, to start on the same day they received, considered as supplementation day 1. During the 90 days, patients were monitored by telephone, twice per week to check the quantity of available sachets.

The reassessment, called the third visit, took place on the first day of outpatient care after completion of supplementation, when patients were reassessed regarding anthropometric measurements (weight and WC) and IAQ (to verify adherence to dietary guidelines and referred to repeat the laboratory tests the day after the consultation.

The fourth visit was carried out 15 days after the exams were performed, when the new results were already available, to present the results to the patients.

The primary outcome measure consisted of a mean weight reduction of 500g per week. The secondary outcome consisted of the control of dysbiosis, lipid and glycemic profile.

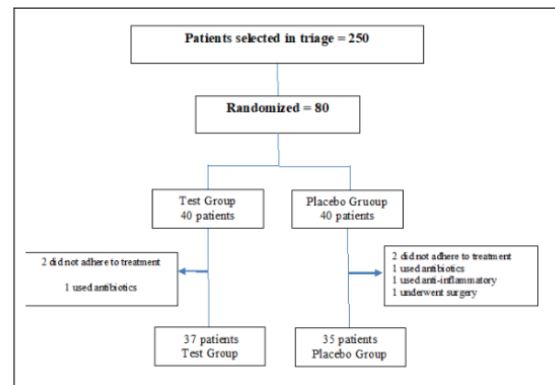
Statistical analysis was performed according to intention to treat. The variables were described using absolute and relative frequencies (%) for the categorical and median and interquartile range to express the behavior of those of a quantitative nature, since the variables did not show a normal distribution. Afterwards, to verify the association of the results of the DIS

questionnaire with those obtained from the INDICAN, the fisher's exact test was used. To compare the clinical and anthropometric variables between the groups, the non-parametric Mann Whitney test was used.

Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics program, version 22.0.

## Results

Of the 80 patients included according to the pre-established criteria, 72 completed the intervention period, 37 from the GT and 35 from the GP. Three patients from the GT and five from the GP left the study (Figure 1).



**Figure 1:** Study flow describes the flow of the study, based on a total of 250 patients who attended the outpatient clinic, considering the women included and excluded, according to the established criteria, as well as the complications during the research.

Table 1 presents some of the general characteristics of the patients studied. It is noteworthy that no significant differences were found between the two groups in relation to the variables, characterizing intergroup homogeneity (Table 1).

Variables	Test (n = 37)	Placebo (n = 35)	P-Value
Age (years)	53 ± 12	56 ± 13	0,72
Average family income (R\$)	800,00 ± 120,00	720,00 ± 115,00	0,53
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	35,9 ± 6,5	34,5 ± 5,8	0,13
Variables	Test (n = 37)	Placebo (n = 35)	P-Value
Weight	98 [83.9:103.1]	96.6 [87: 107]	0.98
WC	105 [98:116]	108 [101: 117]	0.65
Fasting glucose	93.7 [90.8:101.1]	95.6 [89:119]	0.56
Glycated hemoglobin	6 [5.6:6.5]	6.1 [5.7:7.1]	0.75
TC	198 [171: 215]	183 [147:208]	0.45

LDL	123.05 [92.05: 135.7]	110.2 [80.4:135.10]	0.43
HDL	46.2 [42:56.1]	43 [39.6:47.7]	0.41
TG	134 [98:164.5]	134 [86:180]	0.2
HOMA-IR Index	3,81 [2,45:6,39]	3,97 [2,02:7,23]	0,15

**Table 1:** Baseline general characteristics of the groups.

Regarding education, 69% reported having completed high school and performing unpaid domestic activities; 99% declared themselves to be black. All reported unsuccessful weight loss attempts for more than five years. No difference was observed between the groups regarding weight and waist circumference.

Regarding the eating habits identified through the IAQ, it was found that 68.5% consumed large amounts of energy foods, rich in carbohydrates and lipids (including fried foods and red meat) in addition to having low intake of regulatory foods and water; 21.5% consumed regulating foods (rich in fiber), despite maintaining energy foods in their daily diet and 10% reported not consuming excess carbohydrates and fats. All consumed red meat at least 02 times a week. Regarding physical activity, 35% walked two to three times a week and 65% were sedentary. The evaluation of the DIS results showed that more than half

(59.46%) of those who were part of the test group had medium risk, while for the GP this percentage was 45.71%. Added to this data are the results of the INDICAN parameter, as approximately 37% of the patients in both groups had dysbiosis (regardless of the classification) at the first moment of the evaluation.

Table 2 presents a comparison of anthropometric data between groups before and after the intervention. There was no absolute difference between the mean weights at the end of the study, but the analysis of the test group before and after treatment shows a median loss of 4.3% of body weight, with the difference in weight before and after the intervention statistically significant, while in the placebo group there was weight gain, without statistical significance (Table 2 & 3). No change in waist circumference was observed, but it was noted that the median of the GT was slightly smaller than the median of the GP both at the beginning and at the end of the study.

Variable	Start (M1)*		P-value Mann Whitney Test	After 3 months (M2)**		P-Value Mann Whitney Test
	Test	Placebo		Test	Placebo	
	Median (IIQ)	Median (IIQ)		Median (IIQ)	Median (IIQ)	
Weight	98 [83.9:103.1]	96.6 [87: 107]	0,12	93.8 [82.9:104]	97 [85.1:106.9]	0,65
WC	105 [98:116]	108 [101:117]	0,82	104.85 [100:115]	105 [101:116]	0,79

**Table 2:** Anthropometric assessment before and after the intervention-Intergroups. \*Moment 1 and \*\*Moment 2.

Variable	Test Group		P-Value paired Wilcoxon	Placebo Group		P-Value paired Wilcoxon
	Start	After 3 months		Start	After 3 months	
	Median (IIQ)	Median (IIQ)		Median (IIQ)	Median (IIQ)	
Weight	98 (83.9; 103.1)	93.8 (82.9; 104)	0,02	96.6 (87: 107)	97 (85.1: 106.9)	0,15
WC	105 (98; 116)	104.85 (100; 115)	0,11	108 (101: 117)	105 (101: 116)	0,09

**Table 3:** Anthropometric assessment before and after the intervention-Intragroups.

After providing guidance on food choices, there was a balance in relation to the adherence or not of patients between the groups, as 40% of the GT fully adhered against 37.84% of the GP. At the end of the study, 100% of the patients had a normal INDICAN. The analysis of the fecal pH results showed that both groups had a better profile (acid pH) after the intervention, as shown in Graphs 1 and 2, highlighting the best performance for the PG, however, without statistical significance.

Table 4 presents the laboratory parameters before and after the intervention in each group. The HOMA-IR index was high at the beginning of treatment in both groups, showing a high prevalence of insulin resistance, with no change observed after the intervention (Table 4). There was also no reduction in blood glucose or HbA1c. As for the lipid profile, it was possible to observe a reduction in LDL and an increase in HDL after the intervention in both groups, but with significance only in the placebo group.

Variable	Test			Placebo		
	Start	After 3 months	P-Value paired Wilcoxon	Start	After 3 months	P-value paired Wilcoxon
	Median (IIQ)	median (IIQ)		Median (IIQ)	Median (IIQ)	
Fasting glucose	93.7 (90.8:101.1)	94.4 [87.3:117.3]	0,35	95.6 [89:119]	99.7 [89.2:129.3]	0,88
Glycated hemoglobin	6 (5.6:6.5)	6.2 [5.7:6.7]	0,01	6.1 [5.7:7.1]	6.3 [5.8:6.9]	0,03
TC	198 (171:215)	190 [170:203]	0,15	183 [147:208]	170 [142:197]	0,06
LDL	123.05 (92.05:135.7)	113 [90:131]	0,11	110.2 [80.4:135.10]	95 [75:121]	0,02
HDL	46.2 (42:56.1)	47 [41: 58]	0,24	43 [39.6:47.7]	46 [40:54]	0,02
TG	134 (98:164.5)	123 [100:155]	0,20	134 [86:180]	131 [81:173]	0,81
HOMA-IR Index	3,81 [2,45:6,39]	4,37 [2,395:6,095]	0,12	3,97 [2,02:7,23]	3,74 [2,09:7,56]	0,26

**Table 4:** Metabolic assessment before and after intra-group intervention.

## Discussion

It was observed in the present study that the sum of total and partial adherence by the patients to the nutritional guidelines provided was 57.14% and 54.06%, for the GT and GP, respectively, which represents a change in eating habits with the inclusion of foods with higher fiber content, especially soluble ones such as inulin and Fructooligosaccharides (FOS), which exert prebiotic action: They are not digestible, are fermentable by beneficial bacteria in the colon and can change the composition of the microbiota to a healthier type [24]. The aforementioned adherence to a diet with higher fiber content may explain the absence of dysbiosis and the better results of fecal pH in both groups after the intervention. Studies describe the effect of dietary fiber interventions on the composition of the intestinal microbiota in healthy adults, resulting in greater abundance of *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp., as well as higher fecal levels of butyrate production compared to the low fiber counter group [25,26]. As the two groups showed similar results, it is assumed that in the present study the effect of the diet, and not the probiotic, was effective in controlling dysbiosis and fecal pH.

Fruits, vegetables and whole grains are the main sources of fiber in the human diet [27]. They undergo microbial degradation and subsequent fermentation to the final AGCC products (butyrate, propionate and acetate). Butyrate produced mainly by Firmicutes [27] from the consumption of 30 g of soluble fiber, is the main source of energy for colonocytes and plays an important role in maintaining the intestinal barrier [28,29]. A diet low in fiber helps to reduce numerous specific bacterial rates and reduces diversity, contributing to the emergence and maintenance of dysbiosis. High animal fats such as meat and cheese dramatically and immediately changed the community structure of the gut microbiota in human

participants in a short period of time (2 to 3 days) [30-32].

The main outcome investigated here was weight loss, identified, with a statistically significant difference in the Test Group. This result can be attributed to the use of the probiotic, since it was not found in the GP. The mean weight loss over the three months was 4.3% of body weight, close to the 5% considered successful intervention. Longer studies will be useful to better assess this effect.

The gut microbiota plays an important role in understanding the pathophysiology of obesity, which can be explained by the increased amounts of Firmicutes over Bacteroidetes, which result in methylation of genes related to obesity and other comorbidities in order to promote gene expression. And also to stimulate hormones that influence metabolic function by increasing the ability to capture energy. The intestinal microbiota influences the individual's metabolism, its ability to extract calories from food and its storage in adipose tissue, which predisposes an individual to obesity. Some mechanisms may explain this influence of the microbiota, such as the modulation of fat absorption and excretion, the reduction of endotoxemia and inflammation and the modulation of numerous genes involved in hepatic lipogenesis and/or adipose tissue lipolysis [33].

Other studies have revealed the importance of diet in the composition of the intestinal microbiota, genesis of obesity and the regulation of body weight. It has been observed that obese adults on a hypocaloric diet (both low-fat and low-carbohydrate) have increased fecal proportions of the phylum Bacteroidetes or subgroups of the genus *Bacteroides*, associated with weight loss and accompanied in some cases by reductions of the phylum Firmicutes or its subgroups. A lower proportion of Bacteroidetes and a higher proportion of Actinobacteria have also been

associated with obesity, after comparing the fecal microbiota of obese and lean individuals [34].

Studies also show that the introduction of fibers can lead to a reduction in energy intake, which would lead to weight loss with consequent improvement in metabolic parameters [35]. This hypothesis could be verified by demonstrating that inulin supplementation was able to neutralize the effect of the increase in fat mass induced by the diet and in rats supplemented with resistant starch that showed lower weight gain and lower abdominal fat when compared to others that did not receive the same supplementation [36-38]. In this study, however, higher fiber consumption did not lead to weight loss as did the use of probiotics. There was also no significant difference between the groups regarding WC.

The analysis of the results of this research, referring to the lipid profile before and after the intervention with probiotics and the guidelines for a high-fiber diet, showed better results in both groups, but with no statistically significant difference between them, but significant in the placebo group before and after the intervention regarding LDL-c and HDL-c. It is important to highlight the hypolipidemic effect of fibers. Studies have led to the hypothesis that FOS could reduce hepatic lipogenic capacity by inhibiting gene expression of lipogenic enzymes, resulting in reduced secretion of VLDL-c. This inhibition could be achieved *via* SCFA production or *via* insulinemia modulation, through unknown mechanisms [39]. Reduction of TC and LDL-c was observed in obese patients after intervention with the use of fibers [40]. Although the insulinemia modulation pathway has already been described by studies through the use of fibers and also probiotics, in this study a better intra- and inter-group glycemic profile was not observed, despite specific cases having been identified.

As there was no significant difference in metabolic control between the groups at the two moments, the results found here contradict what most publications say regarding the impact of the use of probiotics aimed at controlling variables with a view to the secondary outcome. However, other studies have also failed to prove the benefits of using probiotics in isolation in humans [41].

The fact that the profile of the microbiota of the patients has not been defined, before and after the intervention, can be considered as a bias, in order to verify the types of predominant strains with a view to the F:B ratio, since it is known that specific intestinal bacteria and its metabolites affect host metabolism and feeding behavior and dysbiosis of this bio system can lead to metabolic syndrome [42]. In addition, other confounding factors that are difficult to control in research with humans can also be mentioned as influencing the results described here: the frequency of physical activity, the exact composition of the diet throughout the period (as this depends on the patients' acquisition), genetics, hormonal changes, the circadian cycle and hours of sleep, which should be considered in studies like this.

## Conclusion

The results of this study suggest a beneficial effect of the use of probiotics with multiple strains associated with a diet rich in

fiber with prebiotic action and reduced in sugars and fats in weight control, as well as demonstrating a positive effect of this same diet per se without the association of probiotics in the weight control, dysbiosis control and better lipid profile; however, as described, and contrary to other publications, neither probiotics nor dietary fibers alone were able to contribute to the control of the glycemic profile.

Thus, it is suggested that there is a need for further studies that aim to compare the effectiveness of the use of probiotics with or without prebiotics in controlling the variables investigated here, aiming to contribute with evidence that is sufficient to recommend the treatment of intestinal dysbiosis, controlling the possible biases identified here.

## Funding

This study did not receive financial support.

## Interest Conflicts

The authors declare that there are no conflicting interests.

All authors declare that the material has not been published elsewhere, or has not been submitted to another editor.

## Data Availability

The authors declare that all related data are available from the corresponding author.

## Acknowledgments

None.

## References

1. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. (2020) The firmicutes/ bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients* 12: 1474.
2. Cardinelli CS, Sala PC, Alves CC, et al. (2015) Influence of intestinal microbiota on bodyweight gain. A narrative review of the literature. *Obes Surg* 25: 346-353.
3. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. (2007) Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56: 1761-1772.
4. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF (2020) Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition* 123: 1127-1137.
5. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. (2015) Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 21: 8787-8803.
6. Yong VB (2017) The role of the microbiome in human health and disease. *An Introduction for Clinicians*. *BMJ* 356.
7. Qin J, Li R, Raes J, et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464: 59-65.
8. Dreyer JL, Liebl AL (2018) Early colonization of the gut microbiome and its relationship with obesity. *Hum Microbiome J* 10: 1-5.



9. Chakraborti CK (2015) New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 6: 110–119.
10. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. (2005) Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 11070–11075.
11. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. (2011) Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 94: 58–65.
12. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027–1031.
13. Davis CD (2016) The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today* 51: 167–174. [Crossref], [Google Scholar], [Indexed]
14. Hu H-J, Park S-G, Jang HB, et al. (2015) Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents. *Plos One* 10: e0134333.
15. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, et al. (2010) Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 18: 190–195.
16. Robson, A (2009) Preventing diet-induced disease: Bioavailable diets rich in nutrients and low energy. *Nutrition and Health* 20(2): 135-166.
17. Ghoorah K, Campbell P, Kent A, et al. (2016) Obesity and cardiovascular results: A review. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 5(1): 77-85.
18. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. (2010) Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 104: S1–S63.
19. Lim CC, Ferguson LR, Tannock GW (2005) Dietary fibres as “prebiotics”: Implications for colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res* 49: 609–619.
20. OMS (1997) In: Kappari I. *guy's day medicine ambulatory a hospitaller*. Unifesp/EPM, Nutrição 92.
21. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Organized by José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. Clannad. 2017.
22. Stern M, Kahn R, Buse J, Ferrsnini E (2005) The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: Joint statement from the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 28(9): 2289–2304.
23. <https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/reação de Obermayer>.
24. Petschow B, Doré J, Hibberd P, et al. (2013) Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: The science of translation. *Ann N Y Acad Sci* 1306(1): 1-17.
25. Diamant M, Blaak EE, Vos WM (2011) Do nutrient-gutmicrobiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev* 12(4): 272-81.
26. So D, Whelan K, Rossi M, et al. (2018) Dietary fiber intervention in the composition of the intestinal microbiota in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nutr* 107: 965–983.
27. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P (2020) You are what you eat-the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders-A Review. *Nutrients* 12: 1096.
28. Mills S, Stanton C, Lane JA, et al. (2019) Precision nutrition and microbiome, part I: Current state of science. *Nutrients* 11: 923.
29. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. (2019) Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and Immune Regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol* 10: 1486.
30. Scott KP, Duncan SH, Flint HJ (2008) Dietary fiber and intestinal microbiota. *Nutr Touro* 33: 201-211.
31. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*.
32. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, et al. (2015) Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe*.
33. Prados-Bo A, et al. (2015) El papel de los probióticos en el manejo de la obesidade. *Nutr Hosp* 31(S1): 10-18.
34. Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C (2013) Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res* 69(1): 144-155.
35. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B (2016) Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*.
36. Frota KGM, et al. (2015) Effect of prebiotics and probiotics on intestinal microbiota and metabolic changes in obese individuals. *Nutrire* 40(2): 173-187.
37. Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, et al. (2011) Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPARγ-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem* 22(8): 712-22.
38. Keenan MJ, Janes M, Robert J, et al. (2013) Resistant starch from high amylose maize (HAM-RS2) reduces body fat and increases gut bacteria in ovariectomized (OVX) rats. *Obesity* 21 (5): 981-4.
39. Delzenne NM, Daubioul C, Neyrinck A, et al. (2002) Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. *Br J Nutr Wallingford* 87: 255-259.
40. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505: 559–563.
41. Raoult D (2008) Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27: 631–634.
42. Yacyshyn PLMR, Yacyshyn B (2019) Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1(3).

**Apêndice E – Artigo Submetido ao Journal of Evidence-based Healthcare, intitulado “Efficacy of pre- and probiotics in the control of anthropometric and metabolic variables in overweight women: a systematic review of the literature”.**

**Efficacy of pre- and probiotics in the control of anthropometric and metabolic variables in overweight women: a systematic review of the literature**

**Abstract:** Although the etiology of obesity is multifactorial and complex, recent research strongly implicates intestinal dysbiosis as a key contributor to its development and associated metabolic abnormalities. The use of pre- and probiotics as alternative ways to combat obesity and associated comorbidities has been evaluated. This study aimed to verify the efficacy of the use of pre- and probiotics in the anthropometric and metabolic control of overweight women. This is a randomized clinical trial systematic review based on PRISMA standard. After applying the inclusion and exclusion criteria, three studies were included: one evaluated the use of probiotics and the other two, the use of the prebiotic inulin, and all of them associated the hypocaloric diet with the intervention in both groups. The analysis of the results showed the efficiency of the use of probiotics in the control of anthropometric measurements and of the prebiotic in the anthropometric and metabolic control of the women studied. The greater efficiency of inulin compared to probiotics is perceived, and the influence of hypocaloric food is highlighted, which reinforces the need for studies that approach food as protagonists of the healthy intestinal microbiota. New studies are needed on this issue, aiming for greater safety in the use of pre and probiotics with defined objectives.

**Keywords:** Prebiotics; Probiotics, Obesity.

## **1. Introduction**

Dietary habits and lifestyle greatly influence human's quality of life and health status. Inadequate diet and lifestyle are associated with various metabolic disorders and are major global health problems [1], such as overweight or obesity.

In the current obesity epidemic, plaguing much of the Western society, primarily affecting women (according to the 2019 National Health Survey (NHS), 29.5% of the women are obese - one in three - compared to 21.8 of men) [2]. Therefore, there is a need for sustainable treatments, affordable and effective way to combat this public health crisis. Although the etiology of obesity is multifactorial and extremely complex, recent research strongly implicates intestinal dysbiosis (imbalance of the intestinal microbiota) as a key contributor to its development and associated metabolic abnormalities [3], as a consequence of inadequate dietary intake, which affects the health status of the host. The microbiota is involved in energy balance and intestinal integrity, influences the metabolic capacity of the individual, with greater availability of

calorie and its storage in adipose tissue, which predisposes the individual to obesity. [4]

Therefore, modulation of the intestinal microbiome to restore a coherent and stable metabolic state has become an area of great interest in recent years, which can be achieved with the use of probiotics and prebiotics in association or in isolation, as they serve as effective and integrative means capable of modulating the microbiome in order to reverse the microbial dysbiosis associated with an obese phenotype. [3,4]

Probiotics, according to the International Life Sciences Institute (ILSI), WHO, and the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), are defined as "live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit to the host", whereas prebiotics have been defined as "the substrate that is selectively utilized by host microorganisms, conferring health benefits." [5]

This study aimed to verify the effectiveness of using prebiotics and probiotics in anthropometric and metabolic control of overweight women.

## **2. Materials and Methods**

This is a randomized clinical trial systematic review based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) standard [29].

### **Types of studies**

Only randomized controlled trials were included in this review.

### **Types of participants**

Participants were women with obesity, whether or not they had type 2 diabetes.

### **Intervention types**

The interventions were probiotics and prebiotic dietary fiber.

### **Types of outcome measures**

Anthropometric parameters: weight, body mass index (BMI), and waistline circumference.

Glycemic parameters: glycated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), and homeostatic model for assessing insulin resistance (HOMA-IR).

Lipid parameters: total cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglycerides.

Adverse events: total adverse events, diarrhea, abdominal distension, constipation, abdominal pain.

### Research methods for study identification

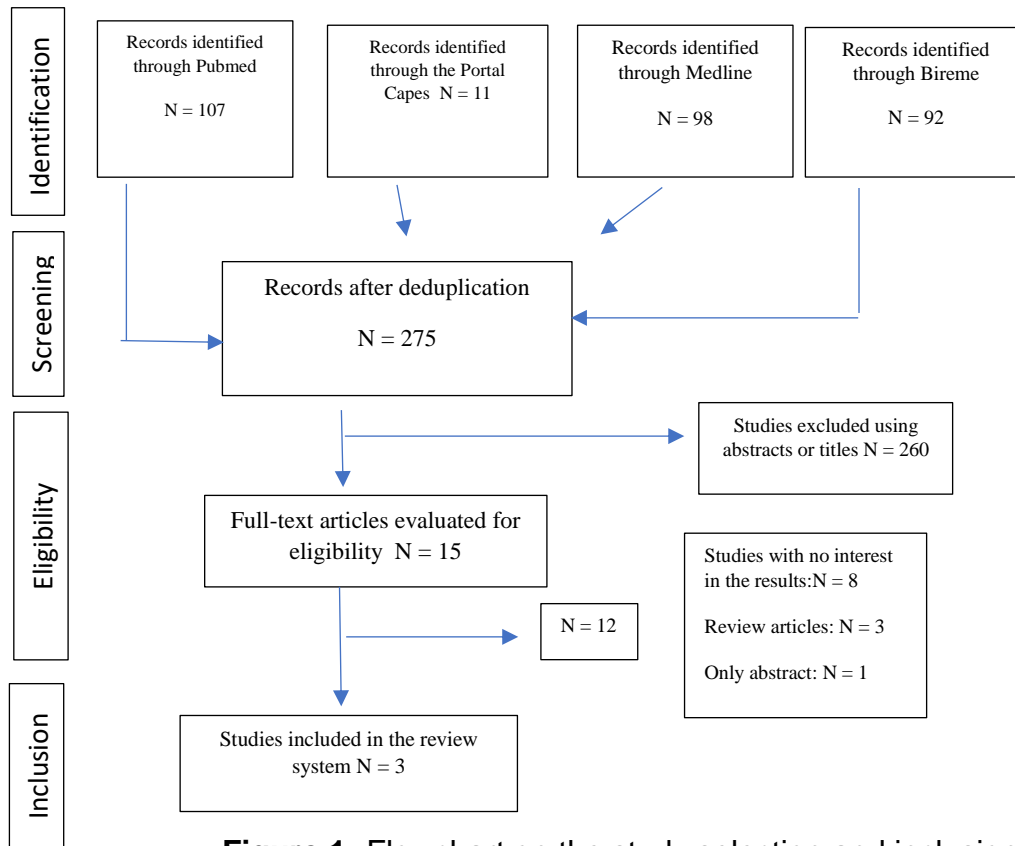
Electronic searches were conducted using links to Health Sciences Research Databases (covering Medline, Pubmed, Bireme, and Portal CAPES. The reference lists of articles were also researched for relevant studies. The researches were conducted considering the period of 2010 to 2021. The research strategy was based on the Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Studies (PICOS) framework [30] involving the use of search terms (and synonyms) as shown in Table 2. The research terms were combined with the link term AND. The searches were conducted independently by two researchers. The Kappa Concordance test [31] was used to evaluate the agreement.

**Table 1.** Search Terms

CRITERIA	TERMS	SYNONYMS
<b>POPULATION</b>	Obese women	female obesity
<b>INTERVENTION</b>	Multiple strain probiotics; prebiotics	probiotics with varied strains; fiber
<b>COMPARISON</b>	Placebo	-
<b>RESULTS</b>	Weight reduction; waistline reduction; BMI; FBS; HbA1c; TC; LDL-c; HDL-c; TG	weight loss; reduced waistline; -; blood glucose; glycated hemoglobina; total cholesterol; low-density lipoprotein; high-density lipoprotein; triglyceride
<b>CONTEXT</b>	Experimental Study	-

Data Collection and Analysis  
**Study Selection**

Studies were included based on a set of inclusion and exclusion criteria and counted in PRISMA flowchart (Figure 1).



**Figure 1:** Flowchart on the study selection and inclusion

Inclusion criteria: the selected studies were those involving female patients, with obesity, with or without type 2 diabetes; older than 18 years old; that used probiotic or dietary fiber as an intervention; that evaluated the intestinal microbiota, glycemic and lipid parameters, and anthropometric data.

Exclusion criteria: studies involving participants younger than 18 years of age, patients with type 1 diabetes and pre-diabetes or gestational diabetes, studies involving animal models, bariatric surgery, polycystic ovary, and symbiotic were also excluded.

### Data extraction and management

Data from the selected articles were extracted and cross-referenced by two researchers. The following data were extracted from all the studies that met the inclusion criteria: year of publication, study design, sample characteristic, including sample size ( N = number of subjects), division of groups and/or intervention, duration,

anthropometric (weight, body mass index (BMI), waistline circumference) and laboratorial (insulin resistance (HOMA-IR), triglycerides, total cholesterol, LDL-c, HDL-c, glycemia, and glycated hemoglobin) variables, and main outcomes.

### Assessment on risk of bias and the quality of the included studies

The risk of bias for the included studies was assessed using a domain-based assessment tool using the Robis Scale. Domains assessed included random sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding of participants and personnel (performance bias), blinding of outcome assessment (detection bias), incomplete outcome data (attrition bias), selective reporting (reporting bias), and other biases. [6] The quality of included articles was assessed using the PEDro Scale. [7]

Figure 2 demonstrates, after analysis of the indicators, a low risk for bias.

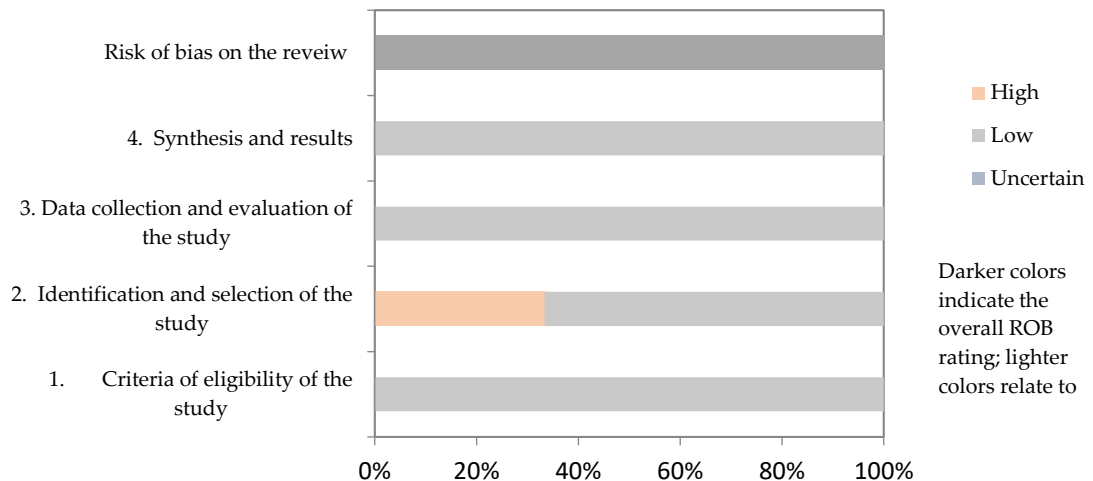


Figure 2. Graphic of risk

### 3. Results

Three studies that met the inclusion criteria were selected for the systematic review and their respective characteristics are presented in Table 2. All were conducted in Iran, they were randomized clinical trials with parallel design.

Both studies demonstrated significant reduction in total cholesterol and improved lipid profile. Vaghef-Mehrabany and collaborators also evidenced an increase on HDLc and a reduction of blood glucose and glycated hemoglobin. [9]

**Table 2.** Summary of the effects of probiotics and prebiotics on anthropometric measurements and biochemical markers from selected clinical trials.

Authors	Year	Methodological Design	Sample	Groups/ Intervention	Duration	Variables	Main results
<b>Narmaki et al.</b>	2020	Double blind placebo controlled clinical trial	Obese women N = 62	Multi-strain probiotic (02 capsules per day) and placebo both associated with calorie reduction	12 weeks	Weight BMI Waistline	Anthropometric variables showed greater reduction in probiotic group
<b>Vaghef-Mehraba ny et al.</b>	2019	Double blind placebo controlled clinical trial	Obese women N = 45	Prebiotic (10g/day inulin) and placebo both associated with calorie reduction and diet modification	12 weeks	Weight BMI Waistline HOMA-IR TG TC LDL-c HDL-c Glycemia HbA1c	- There was significant reduction in weight, BMI and waistline in both groups, with no significant difference between them; - Lack of reduction in LDL-c and TG in both groups; - Better TC and HDL-c profile in the prebiotic group.
<b>Dehghan et al.</b>	2013	Double blind placebo controlled clinical trial	Obese diabetic women N = 49	Prebiotic (10g/day inulin) and placebo both associated with calorie reduction and diet modification	12 weeks	Weight BMI HOMA-IR TG TC LDL-c HDL-c Glycemia HbA1c	- Weight and BMI reduction in inulin group, no alterations in the placebo; - Reduction of HOMA-IR, TG, TC, LDL-c, Glycemia, and HbA1c in the prebiotic group, no alterations in the placebo; - Increased HDL-c in the prebiotic group.

Subtitles: BMI: Body mass index; HOMA-IR: Homeostasis Assessment Model; TG: Triglycerides; TC: Total cholesterol; LDL-c; HDL-c: high-density lipoprotein; LDL-c: low-density lipoprotein.

### 3.1. Intervention Effects

The literature research focused on selecting relevant data on the effectiveness of the use of prebiotics or probiotics in controlling anthropometric and biochemical data through their influence on the intestinal microbiota.

### **3.1.1 Efficacy of the use of inulin as a prebiotic**

Analysis of the studies revealed a reduction in weight, BMI, and waistline after intervention with 10 g per day inulin supplementation and diet modification compared to the control groups. However, Vaghef-Mehrabany and collaborators' study showed a significant reduction in anthropometric measurements and BMI in both groups with no significant difference between them. Different from this are the results found by Dehghan and collaborators, because the reduction in anthropometric measurements and BMI was not observed in the control group. [8,9]

### **3.1.2 Effectiveness of probiotic use**

The intestinal microbiota is seen as an extra contribution and/or determining factor in the obesity pathophysiology [10,11,12]. Alterations of the Bacteroidetes and Firmicutes have been implicated in the role of the intestinal microbiota in obesity.

When dealing with obesity with some associated metabolic disease, the balance of the intestinal microbiota becomes even greater. [11,13] Human studies have reported improvements in the lipid profile, in particular, decreasing levels of total cholesterol, LDL cholesterol and plasma TG and increasing amount of HDL cholesterol and also insulin sensitivity with the use of probiotics [14]. The improvement in insulin sensitivity and therefore, obesity was a result of hypothalamic control of food intake and insulin and leptin signaling alongside flora balance [15].

Only one study used probiotic as a tested intervention. And in the end, their results showed significant intra- and intergroup difference in relation to weight reduction, which was observed in both groups, but expressively higher in the probiotic group when compared to placebo. According to the authors, the weight reduction observed, also in the control group, confirmed the beneficial effects of the calorie-restricted diet. This study did not evaluate the metabolic parameters, and showed that besides the weight, all anthropometric indexes (BMI and waistline) were significantly lower in the probiotic group, which was associated with the positive effect of the use of the product tested.



### 3. Discussion

A current literature provides evidence of the efficacy of pre- and probiotic food and their potential as a therapeutic pathway in anthropometric and metabolic control associated with overweight and associated comorbidities, with emphasis on the positive effects on metabolic parameters such as, glycemic control, systemic inflammation, and energy intake, as verified in the analysis of these studies presented here. However, these results should be interpreted with caution, as some studies suggest that certain bacterial species from these same genre may be ineffective for obese patients.[3]

The ability of the intestinal microbiome to interconnect genetics, the environment, the immune system, and the brain implies that it could account for previously undescribed variables underlying the development of obesity and its metabolic complications. In this regard, multiple mechanistic axes connecting the intestinal microbiota to the obesity pathophysiology are being explored [1]. Early evidence suggests that disturbance in the microbiome in obesity favor increased energy harvesting from food, resulting in disturbed nutrient partitioning [16] and adiposity development. This is consistent with the role of the microbiome in regulating fat metabolism, in which bacterial fermentation of undigestible carbohydrates can lead to overproduction of short-chain fatty acids (SFAs) and other lipogenic precursors [17].

Furthermore, a dysbiotic microbiome contributes to the initiation of several pro-inflammatory pathways that are a hallmark of obese phenotypes. This includes increased uptake of bacterial lipopolysaccharide (LPS) expressed on the surface of Gram-negative strains, as well as modulation of intestinal barrier permeability leading to translocation of bacterial endotoxins into the systemic circulation [18]. Finally, the signaling activity of bacterial GCFAs modulate the hormonal milieu of the gastrointestinal tract and viscera, making the microbiome a key mediator of gut-brain communication involving satiety and host energy status [19].

In the light of these and other functions, modulation of the intestinal microbiome through dietary intervention has been proposed as a potential treatment for obesity, as tested by Narmaki et al. Similar to how the development of obesity involves the interaction of various genetic, social, and environmental factors, the composition of an individual's microbiome is partially established early in life, although, highly dynamic and susceptible to change. Indeed, there is considerable evidence suggesting that

dietary factors are a key determinant of host microbiome diversity and structure, in addition to innate characteristics such as sex and genetic background. Data suggest that up to 57% of the intestinal microbial composition is explained by diet alone, compared to the mere 12% accounted for by genetic variation [20]. Furthermore, the effects of dietary intervention are rapid and dramatic, causing a visible restructuring of the intestinal microbiota in as little as 24 hours [21]. Thus, fine-tuning the host's macronutrient intake to improve the integrity of the intestinal microbiome and potentially reverse dysbiosis associated with pathological metabolic states may offer an effective and minimally invasive means of combating obesity and its associated comorbidities, which can be understood with the results found in Vaghef-Mehrabany et al and Dehghan et al. research

Thus, this review evidenced the efficacy of the use of probiotics in the control of anthropometric measurements, as well as the use of prebiotics, and in the case of the latter, with emphasis on inulin, there was also control on the lipid and glycemic profile. Although, many studies support the physiological benefits of prebiotic fibers use intake between 5.5 and 20 g per day, depending on the substrate, the average daily intake of prebiotics such as inulin and oligofructose has been estimated at 1-4 g in the US [1,22]. Thus, although food naturally containing prebiotic fibers can be considered "functional" on their own, extraction and synthesis of prebiotic fibers such as inulin, fructo-oligosaccharides (FOS), galacto-oligosaccharides (GOS), and xylo-oligosaccharides (XOS) offer an attractive industrial strategy to enrich a wider range of commercial food products [1]. Inulin is usually accepted by consumers in terms of texture and taste, as well as an optional fat substitute, given its ability to form microcrystalline that retain moisture and simulate a fine, creamy texture with a mouth feeling, similar to fat [22], which may justify the patients' adherence, who were part of the samples in the studies included here.

Thus, it can be described that the benefit of functional food enriched with prebiotics in the fight against obesity is twofold. On one hand, the addition of prebiotics objectively increases the nutrient profile and nutritional value by increasing dietary fiber content and promoting the growth of commensal intestinal microbes. However, prebiotics also actively enhance the physicochemical properties of the surrounding food matrix, allowing fat, sugar and energy content to be reduced without detracting from the taste and texture of the product. These effects are reinforced by an enhanced overall sensory experience for the consumer, promoting regular product consumption and

dietary adherence. In fact, while regular intake of prebiotic fiber from natural sources is incredibly low, the simple addition of a prebiotic-enriched functional food, usually containing 2.5-6.5g of prebiotics per serving [3].

The mechanisms justifying the results observed by the authors reviewed here, can be explained with the approaches of Green, Arora, and Prakash. For them, prebiotics show considerable efficacy, not only in restructuring and stabilizing the host microbiome, but targeting many pathological mechanisms associated with the development and metabolic consequences of obesity. In these findings, functional prebiotic food should be considered as a potential therapy for the treatment and obesity prevention, both in the form of dietary modification and prebiotic-rich functional food ingredients that can be incorporated into the existing basic food [3].

Animal studies using probiotic treatment show marked benefits for both the prevention and obesity treatment, where this reduction in body weight is often accompanied by improvement in many metabolic parameters. Other human clinical trials have shown similar promising results, consistently demonstrating the positive impact of probiotic supplementation on body composition, body weight, as verified in Narmaki et al study, and various metabolic markers [3].

Supplementation using products containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, and *Bifidobacterium bifidum* plus inulin for eight weeks showed significant decrease on body weight, total cholesterol, and plasma triglycerides in a cohort of overweight and obese adults compared to placebo controls [23].

The interrelationship between obesity host intestinal microbiota was first reported by Wostmann et al. [23] based on their studies in germ-free (GF) rodents, i.e., animals devoid of bacteria and conventional. However, the mechanism behind the report was elucidated by Jeffery Gordon et al [24] who observed an increase in weight and gonadal fat in conventional mice when compared to GF mice consuming more food. Colonization of GF mice with ceco-derived microbiota showed an increase in body fat mass along with insulin resistance, adipocyte hypertrophy and increased circulating leptin and glucose levels.

The possible mechanism involved may be degradation of indigestible polysaccharide by the increased intestinal microbiota leading to hepatic lipogenesis in the host and inhibition of lipoprotein lipase (LPL), thus, blocking fatty acid metabolism favoring increased cellular fatty acid absorption and triglyceride accumulation [24, 25]. GF mice fed on a high fat and sugar diet maintained a lean biotype, while conventional mice fed

on the same diet became obese. GF mice showed increased insulin sensitivity, improved glucose tolerance, and exhibited altered cholesterol metabolism by reducing storage and increasing fecal excretion of cholesterol [26].

Thus, the authors concluded that dysbiosis leads to obesity through several routes, such as through altered intestinal permeability leading to endotoxemia, increased calorie supply and stimulation of the endocannabinoid system (eCB) and by regulating lipid metabolism by increasing lipoprotein lipase activity and lipogenesis [4].

Overweight or obese adults were supplemented with *L. gasseri* BNR17 (10<sup>10</sup> CFU per capsule; 6 capsules per day) (a probiotic strain isolated from human breast milk) for 12 weeks and changes in body mass, body fat, behavior, and biochemical parameters were assessed at four different intervals (0, 4, 8, and 12 week intervention). The results suggested that BNR17 supplementation reduced body weight, hip and waistline circumferences in comparison to the group [4].

The influence of probiotic yogurt (PY) and regular skim yogurt (LFY) supplementation on weight loss program was studied in obese and overweight women. Consumption of PY (containing *B. lactis* BB12 and *L. acidophilus* LA5; 10<sup>7</sup> CFU per day) for 12 weeks significantly reduced total cholesterol, LDL and insulin resistance, while no remarkable change was observed in the body mass, HDL, fasting plasma glucose and TG level. The results suggested that the consumption of PY together with a regular diet did not have much influence on weight reduction, but improved the lipid profile and insulin sensitivity in obese and overweight women [27].

Supplementation of a mixture of probiotic strains (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei* and *L. lactis*; 3 × 10<sup>10</sup> CFU per day) for four weeks did not show significant improvement in waistline circumference, body mass, blood glucose level and fecal short-chain fatty acid in the overweight people studied, different from what was verified by Narmaki et al, with probiotic supplementation with multiple strains, reviewed here, regarding to anthropometric measurements, for 12 weeks [28].

In this review, despite the results proving what the various publications state, the small number of articles included met all the requirements, such as the search terms, is emphasized as having been the limiting factor. However, this is the main justification for the need of new studies addressing the potential of pre- and probiotics as potential therapeutics for the treatment and prevention of obesity and related diseases, especially in women.

## Conclusions

The analysis of the studies included in this review showed efficacy on the use of pre and probiotics in the anthropometric control and the metabolic variables in overweight women; however, it was possible to perceive greater efficiency in the use of the prebiotic inulin compared to probiotics, when the benefits identified in the results were compared. The influence of a balanced diet, with a reduced amount of hypercaloric food, rich in fat and sugar, associated with the use of probiotics and/or supplementation with specific prebiotics, such as inulin, in the control of anthropometric measurements and metabolic markers. These data reinforce the need of studies that approach food as protagonists of a healthy intestinal microbiota, thus, justifying all the benefits that it can bring to our health, such as weight control and obesity-related diseases. New researches are needed on this issue, aiming for greater safety use of pre and probiotics with defined objectives.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Robson, A.A. Preventing Diet induced disease: Bioavailable nutrient-rich, low-energy-dense diets. *Nutrition and Health*, **2009**, vol. 20, no. 2, pp. 135–166.
2. Brasil. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). *Pesquisa Nacional de Saúde*, **2019**, IBGE.
3. Green, M.; Arora, K.; Prakash. S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome, *Int. J. Mol. Sci*, **2020**,.
4. Sivamaruthi, B.S. et al. A Review on Role of Microbiome in Obesity and Antiobesity Properties of Probiotic Supplements, *BioMed Research International*, **2019**.
5. Gibson, G.; 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, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, **2017**, Vol 14, 491–502.
6. Higgins, J.P.T.; Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell, *Hoboken*, **2009**, NJ, USA.

7. Beaton, D.; Bombardier, C.; Guillemin, F.; Ferraz, M.B. Recommendations for the Cross-Cultural Adaptation of the DASH & Quick DASH Outcome Measures, *Institute for Work & Health*, **2007**.
8. Vaghef-Mehrabany, E. Calorie restriction in combination with prebiotic supplementation in obese women with depression: effects on metabolic and clinical response. *Nutritional Neuroscience*. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1630985>
9. Dehghan, P.; Gargari, B.P.; Asgharijafarabadi, M. Effects of High Performance Inulin Supplementation on Glycemic Status and Lipid Profile in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial, *Health Promotion Perspectives*, **2013**, 3(1), 55-63. doi: 10.5681/hpp.2013.007
10. Ontario: (FAO e OMS). Londres, **2014**. Disponível em [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
11. Sotoudegan, F.; Daniali, M.; Hassani, S. et al. Reavaliação de prosegurança biótica em humanos, *Food Chem Toxicol*, **2019**, 129. 22-29.
12. Tchernof, A.; Després, J.P. Fisiopatologia da obesidade visceral humana city: uma atualização, *Physiol Rev*, **2013**, 93 (1): 359-404.
13. Bäckhed, F.; Manchester, J.K.; Semenkovich, C.F. et al. Mecanismos subjacente à resistência à obesidade induzida pela dieta em ratos, *Proc Natl Acad Sci EUA A*, , **2007**, 104 (3), 979-984.
14. Collado, M.C.; Surono, I.S.; Meriluoto, J. et al. Potenciais probióticos características de cepas de Lactobacillus e Enterococcus isoladas de dadih tradicional leite fermentado contra patógenos intestinais colonização, *J Food Prot*, , **2007**, 70 (3), 700-705.
15. Bagarolli, R.A.; Tobar, N.; Oliveira, A.G. et al. Probióticos modulam intestino microbiota e melhorar a sensibilidade à insulina em camundongos DIO, *J Nutr Biochem*, , **2017**, 50, 16-25.
16. Turnbaugh, P.J. et al. Um microbioma intestinal associado à obesidade com capacidade aumentada de captação de energia, *Nature*, **2006**, 444, 1027–1031.
17. Nehra, V.; Allen, J.M.; Mailing, L.J.; Kashyap, P.C. Woods JA Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity, *Fisiologia*, **2016**, 31,27–335.
18. Khan, M.J.; Gerasimidis, K.; Edwards, C.A.; Shaikh, M.G. Papel da Microbiota Intestinal na Etiologia da Obesidade: Mecanismos Propostos e Revisão da Literatura, *J. Obes*, **2016**, doi:10.1155 / 2016/7353642.
19. Agustí, A. et al. A interação entre o eixo intestino-cérebro, obesidade e função cognitiva, *Neurosci*, **2018**, 12, 155.

20. Zhang, C. et al. Interações entre a microbiota intestinal, genética do hospedeiro e dieta relevante para o desenvolvimento de síndromes metabólicas em camundongos, *ISME J*, **2010**, 4, 232–241.
21. David, L.A. et al. A dieta altera de forma rápida e reproduzível o microbioma intestinal humano, *Nature*, **2014**, 505, 559–563.
22. Hadi, A.; Sepandi, M.; Marx, W.; Moradi, S.; Parastouei, K. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial, *Complementary Ther. Med*, **2019**, 47. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102216.
23. Wostmann, B. S.; Larkin, C.; Moriarty, A. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree wistar rats, *Laboratory Animals*, **1983**, vol. 33, no. 1, pp. 46–50.
24. Bäckhed, F.; Manchester, J. K.; Semenkovich, C.F.; Gordon, J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2007**, vol. 104, no. 3, pp. 979–984.
25. Rabot, S., M. et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism, *FASEB Journal*, **2010**, vol. 24, no. 12, pp. 4948–4959.
26. Bäckhed, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage, 2004, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 44, pp. 15718–15723.
27. Madjd, A. et al. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with lowfat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial, *American Journal of Clinical Nutrition*, **2016**, vol. 103, no. 2, pp. 323–329.
28. Mahadzir, M. D. A. et al. Effect of probiotic microbial cell preparation (MCP) on fasting blood glucose, body weight, waist circumference, and faecal short chain fatty acids among overweight Malaysian adults: A pilot randomised controlled trial of 4 weeks,” *Malaysian Journal of Nutrition*, **2017**, vol. 23, no. 3, pp. 329–341.
29. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. The PRISMA Group Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, *Ann. Intern. Med.*, **2009**, 151, 264–269.
30. Methley, A.M. et al. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews, *BMC Health Serv. Res*, **2014**, 14:579. doi: 10.1186/s12913-014-0579-0.
31. Silva, R. de S.; Paes, A.T. Por dentro da estatística, *Educ Contin Saúde Einstein*, **2012**, 10(4):165-6.

## ANEXOS

**Anexo A – Artigo submetido ao Journal of Evidence-based Healthcare - Efficacy of pre- and probiotics in the control of anthropometric and metabolic variables in overweight women: a systematic review of the literature.**

### [Evidence] Submission Acknowledgement

---



BAHIANA Journals

Para: RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES



Seg, 13/06/2022 19:51

RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES:

Thank you for submitting the manuscript, "Efficacy of pre- and probiotics in the control of anthropometric and metabolic variables in overweight women: a systematic review of the literature " to Journal of Evidence-Based Healthcare. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Submission URL:

<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/evidence/authorDashboard/submission/4692>

Username: renatamenezes

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Luis Cláudio Lemos Correia

Journal of Evidence-based Healthcare <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/evidence>



## Anexo B – Parecer Consubstanciado de CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE PROBIÓTICO COM MÚLTIPLAS CEPAS SOBRE OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E METABÓLICOS EM MULHERES COM OBESIDADE CENTRAL

**Pesquisador:** Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 90708618.7.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.881.353

#### Apresentação do Projeto:

O estudo visa identificar o efeito do probiótico com múltiplas cepas sobre os marcadores inflamatórios e metabólicos em mulheres com obesidade central. A amostra será composta por 152 mulheres com obesidade central participantes do Projeto para o Estudo do Excesso de Peso (PEPE), desenvolvido no Ambulatório de Obesidade da EBMS, escolhidas por conveniência. Serão avaliados os perfis metabólico e inflamatório através de dosagens bioquímicas e antropométricas. Além disso, o risco para a disbiose será avaliado através da aplicação do questionário INDIS 2014 e a presença através da dosagem do Indican. Serão levados em consideração os critérios de inclusão e exclusão, bem como os aspectos éticos.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar o efeito do probiótico com múltiplas cepas sobre os marcadores inflamatórios e metabólicos em mulheres com obesidade central.

Objetivos Secundários:

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.881.353

- Verificar a presença de disbiose em mulheres com obesidade central;
- Verificar a associação entre a suplementação com simbiótico e alterações no metabolismo glicêmico.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

De acordo com o autor, a pesquisa terá o caráter de avaliar a relação entre a disbiose e o excesso de peso das mulheres com obesidade central testando o uso de dieta qualitativamente hipocalórica associada ao uso de probiótico com o aumento do consumo de líquidos/ dia, e dessa forma, o risco é considerado mínimo, pois além de ser excluída a população especial, cuidados quanto ao uso serão orientados. Caso algum constrangimento possa ser sentido pelo entrevistado, será minimizado pelos profissionais presentes. As dúvidas e reações adversas caso surjam, se associadas aos probióticos, serão esclarecidas e devidamente orientadas através do monitoramento telefônico semanal ou caso o participante faça contato com os pesquisadores.

##### **Benefícios:**

Segundo o autor da pesquisa, os benefícios que resultam do estudo estão relacionados à orientação alimentar individualizada a fim de diminuir os riscos associados à obesidade central e aos riscos cardiometabólicos e ao uso do simbiótico que trará benefícios à flora intestinal.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um ensaio clínico e terapêutico, randomizado, controlado, duplo cego, realizado no Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana (ADAB), interdisciplinar e multiprofissional, para atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde – SUS. Salvador-Bahia.

A amostra será formada por conveniência e serão recrutadas 94 mulheres que fazem parte do PEPE (Programa de Excesso de Peso), segundo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. A randomização será em blocos, utilizando o procedimento de alocação aleatória, sem que os membros da equipe de pesquisa possam influenciar a alocação. As alocações aleatórias serão colocadas em envelopes contendo o grupo de tratamento (teste (GT) ou controle

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Telefone:** (71)3276-8225

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.881.353

(GC)) lacrados por um profissional Médico ou da Enfermagem ou Nutricionista, que realiza atendimentos no ambulatório de Doenças Metabólicas da ADAB denominado Profissional 1), não envolvido neste estudo, que não estará envolvido posteriormente na abertura destes envelopes. Esses serão de cor opaca e enumerados de forma que todos possam ser contabilizados ao final do estudo; estarão colados de forma inviolável. As pacientes randomizadas terão o seu nome e o número do próximo envelope não aberto registrados na presença de um segundo membro médico ou da enfermagem ou farmacêutico (denominado Profissional 2), e ambos assinarão os seus nomes no envelope. O referido envelope é então aberto e o grupo de tratamento contido nele será alocado à participante e registrado por escrito. Estes registros permanecerão arquivados pelo primeiro membro responsável pelo cegamento até o término do estudo, quando os resultados serão analisados após o conhecimento da composição de cada grupo. Os probióticos e os placebos serão adquiridos diretamente da farmácia de manipulação fracionados em cápsulas e embalados em potes idênticos não rotulados na cor branca; a separação dos mesmos para a entrega às participantes será realizada pelo Profissional 1 responsável pela randomização. Os grupos serão compostos da seguinte maneira: - GT: composto por 47 mulheres, que receberão capsulas do probiótico contendo Lactobacilos ramnosus HN001, 109 UFC (Unidades Formadoras de Colônia (UFC), Lactobacillus acidophilus NCFM, 109 UFC e Bifidobacterium lactis HN019, duas vezes por dia, conforme ficha técnica em anexo. Não haverá prejuízos às pacientes, como também não há registros de reações adversas. - GC: 47 mulheres receberão cápsulas idênticas às de GS, contendo apenas elulose microcristalina. O estudo constará de dois momentos de avaliação: inicial (M1) e após três meses (M2). Em M1, as participantes serão identificadas, segundo os critérios de inclusão, e responderão aos questionários seguintes, serão encaminhadas à coleta dos exames realizados pelo laboratório da EBMSP, e para o laboratório de análises clínicas patrocinador para a coleta do INDICAN e a realização do HOMA IR, visando a realização dos mesmos e receberão a quantidade de cápsulas suficiente para 90 dias e durante este período retornarão ao ambulatório quinzenalmente. Decorridos os 90 dias, os exames serão repetidos e as pacientes reavaliadas. A adesão ao tratamento e o esclarecimento de dúvidas caso surjam, serão avaliados semanalmente via contato telefônico. Será realizada avaliação antropométrica e bioquímica antes e após o uso dos produtos, entre outros fatores, como o risco para a disbiose.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos neste estudo indivíduos do sexo feminino, com idade > 18 anos e com risco para a

<b>Endereço:</b> AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	<b>CEP:</b> 40.290-000
<b>Bairro:</b> BROTAS	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3276-8225	<b>E-mail:</b> cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.881.353

Disbiose, segundo os resultados do INDIS 2014 que será aplicado no momento da primeira consulta. O recrutamento será realizado durante os atendimentos nutricionais às pacientes, quando o projeto será apresentado, bem como o convite e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A fim de minimizar o viés de não resposta ou recusa, além da explicação com abordagem individual, foi incluída a ficha técnica do produto a ser testado ao TCLE, serão usados folhetos explicativos e o reembolso financeiro dos custos com o transporte para a coleta da amostra para exames de laboratório, extra FBMS.

**Critério de Exclusão:**

Serão excluídas as mulheres cujo nível de compreensão e comunicação comprometa a acurácia das respostas aos questionários que serão aplicados, cujo resultado quantitativo do Inquérito Nacional de Disbiose - INDIS 2014 aplicado seja igual a zero, gestantes ou nutrizes, submetidas à hemodiálise crônica, que façam uso de insulina, estrógenos, quimioterápicos, anorexígenos e anabolizantes ou que recusem assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Apresenta carta de anuência do ambulatório docente assistencial da Bahiana, assinada por seu responsável técnico.
- Folha de rosto devidamente preenchida e assinada pela coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana (PPgMSH) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
- Apresenta ficha técnica do probiótico a ser utilizado na pesquisa.

**Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE**

Apresentado de forma incompleta, uma vez que não apresenta respostas para todas as pendências, conforme apresentado a seguir:

- Incluiu, de forma sumarizada, o conteúdo do questionário a ser aplicado; bem como o local da aplicação, o que não garante a privacidade dos participantes da pesquisa;
- Não informou que deverá ser apresentado em duas vias de igual teor e que deve ser rubricado em cada folha e assinado na última;

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Telefone:** (71)3276-8225

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.881.353

- Informou o local e tempo de armazenagem das informações coletadas, bem como a forma de descarte.

- Apresentou endereço, telefone e e-mail do CEP-Bahiana;

#### Cronograma de Execução

Detalhado, apresentando todas as fases da pesquisa, incluindo o envio de relatórios parcial e final ao CEP-Bahiana.

#### Orçamento

Apresentado, no valor de R\$ 9.278,45 (Nove mil, duzentos e setenta e oito reais e quarenta e cinco centavos), de forma detalhada.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise bioética embasada na Res. 466/12 e documentos afins, as pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 2.725.428

relativas ao TCLE e riscos e benefícios foram devidamente sanadas garantindo a execução deste projeto dentro da metodologia e objetivos propostos.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

#### XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.881.353

- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1119405.pdf	06/07/2018 19:28:58		Aceito
Outros	CORRECOES_SOLICITADAS_PELo_CEP.pdf	06/07/2018 19:27:48	RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_CORRIGIDO.pdf	06/07/2018 19:22:39	RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	06/07/2018 19:18:21	RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	29/05/2018 11:36:55	RENATA OLIVEIRA DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Outros	FICHA_TECNICA.pdf	29/05/2018 03:04:29	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito
Outros	QFA_REFERENCIA.pdf	29/05/2018 03:03:13	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito
Outros	RECORDATORIO_manual_entrevistador.pdf	29/05/2018 03:01:13	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito
Outros	BRISTOL.pdf	29/05/2018 02:59:25	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito
Outros	INDIS.pdf	29/05/2018 02:58:44	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	29/05/2018 02:56:19	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	29/05/2018 02:54:57	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.881.353

Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_ASSINADA.pdf	29/05/2018 02:39:10	Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva	Aceito
----------------	-----------------------------	------------------------	--	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 09 de Setembro de 2018

---

**Assinado por:  
Roseny Ferreira  
(Coordenador)**

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br

## Anexo C - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)

03/09/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



USUÁRIO renata.oliveira.nut@gmail.com SUBMISSÕES 001 PENDÊNCIAS 000

Perfil Painel SAIR

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

Buscar ensaios

[BUSCA AVANÇADA](#)

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

### RBR-77nnpX

#### Avaliação da influência de Probiótico com múltiplas cepas sobre os marcadores inflamatórios e metabólicos em mulheres com Obesidade Central

Data de registro: 10 de Set. de 2018 às 09:13

Last Update: 3 de Set. de 2020 às 18:14

#### Tipo do estudo:

Intervenções

#### Título científico:

**PT-BR**  
Avaliação da influência de Probiótico com múltiplas cepas sobre os marcadores inflamatórios e metabólicos em mulheres com Obesidade Central

**EN**  
Evaluation of the influence of Probiotic with multiple strains on inflammatory and metabolic markers in women with Central Obesity

#### Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1220-2109

#### Título público:

**PT-BR**  
A importância do uso de bactérias boas para melhorar os prejuízos causados pelo excesso de gordura abdominal

**EN**  
The importance of using good bacteria to improve the damage caused by excess abdominal fat

#### Acrônimo científico:

#### Acrônimo público:

##### Identificadores secundários:

CAAE 90708618.7.0000.5544

Órgão emissor: Plataforma Brasil

Parecer do CEP: 2.881.353

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

#### Patrocinadores

Patrocinador primário: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

##### Patrocinadores secundários:

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Online

1



03/09/2020

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

**Fontes de apoio financeiro ou material:**

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

**Condições de saúde****Condições de saúde ou problemas:**

<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Obesidade Doenças nutricionais e metabólicas Obesidade abdominal</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Obesity Nutritional and metabolic diseases Obesity,Abdominal</p>
--	---

**Descritores gerais para as condições de saúde:**

<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p><b>C18:</b> Doenças nutricionais e metabólicas</p>	<p style="text-align: right;"><b>ES</b></p> <p><b>C18:</b> Enfermedades nutricionales y metabólicas</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p><b>C18:</b> Nutritional and metabolic diseases</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p><b>C19:</b> Doenças do sistema endócrino</p>	<p style="text-align: right;"><b>ES</b></p> <p><b>C19:</b> Enfermedades del sistema endocrino</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p><b>C19:</b> Endocrine system diseases</p>

**Descritores específicos para as condições de saúde:**

<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p><b>C18.654.726.500.615:</b> Obesidade Abdominal</p>	<p style="text-align: right;"><b>ES</b></p> <p><b>C18.654.726.500.615:</b> Obesidad Abdominal</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p><b>C18.654.726.500.615:</b> Obesity, Abdominal</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p><b>C19:</b> Doenças do Sistema Endócrino</p>	<p style="text-align: right;"><b>ES</b></p> <p><b>C19:</b> Enfermedades del Sistema Endocrino</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p><b>C19:</b> Endocrine System Diseases</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p><b>C18:</b> Doenças Nutricionais e Metabólicas</p>	<p style="text-align: right;"><b>ES</b></p> <p><b>C18:</b> Enfermedades Nutricionales y Metabólicas</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p><b>C18:</b> Nutritional and Metabolic Diseases</p>

**Intervenções****Categorias das intervenções**

Dietary supplement

**Intervenções:**

<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Os grupos serão compostos da seguinte maneira:</p> <p>- GP (grupo placebo): 40 mulheres receberão sachês idênticos aos de GS, contendo 5g de celulose. Usarão duas vezes por dia: em jejum e antes de dormir, diluídos em 100ml de água, durante 90 dias.</p> <p>- GS (Grupo suplementado - teste):</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>The groups will be composed as follows:</p> <p>- GP (placebo group): 40 women will receive sachets identical to those of GS, containing 5g of cellulose.They will use it twice a day: fasting and before bedtime, diluted in 100ml of water, for 90 days.</p> <p>- GS (Supplemented group - test): composed of 40 women, who will receive sachets of industrialized symbiotic</p>
---	--

03/09/2020

## Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

composto por 40 mulheres, que receberão sachês de simbiótico industrializado contendo Lactobacillus paracasei LPC-31, 109 Unidades Formadoras de Colônia (UFC), Lactobacilos ramnosus HN001, 109 UFC, Lactobacillus acidophilus NCFM, 109 UFC, e Bifidobacterium lactis HN019, 109 UFC e 5,5 gramas de fruto-oligosacarídeos, duas vezes por dia. Usarão duas vezes por dia: em jejum e antes de dormir, diluídos em 100ml de água, durante 90 dias.

containing Lactobacillus paracasei LPC-31, 109 Colony Forming Units (UFC), Lactobacillus ramnosus HN001, 109 UFC, Lactobacillus acidophilus NCFM, 109 UFC, and Bifidobacterium lactis HN019, 109 CFU and 5.5 grams of fructo-oligosaccharides, twice a day. They will use it twice a day: fasting and before bedtime, diluted in 100ml of water, for 90 days.

## Descritores para as intervenções:

G07.203.300.456.500: Probióticos

PT-BR

G07.203.300.456.500: Probióticos

ES

HP3.073.433.101: Efeito Placebo

PT-BR

HP3.073.433.101: Efecto Placebo

ES

## Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruitment completed

Pais de recrutamento

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2019-03-14

Data prevista do último recrutamento: 2020-02-16

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
80	F	18 Y	70 Y

## Critérios de inclusão:

Mulheres; idade superior a 18 anos; cintura maior do que 80 centímetros

PT-BR

Women; age over 18 years; waist larger than 80cm

EN

## Critérios de exclusão:

Uso de antibióticos; gestantes; em uso de anabolizantes; diagnóstico de doença renal crônica, hepática ou neoplasia; com redução da capacidade cognitiva; ausência de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

PT-BR

Use of antibiotics; pregnant women; using anabolic steroids; diagnosis of chronic kidney disease, liver disease or neoplasia; with reduced cognitive ability; absence of signature of the informed consent form.

EN

## Tipo do estudo

Desenho do estudo:

03/09/2020

## Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

<b>PT-BR</b>	<b>EN</b>
Ensaio clínico de tratamento, randomizado-controlado, paralelo, duplo-cego, com dois braços	Clinical trial of treatment, randomized-controlled, parallel, double-blind, with two arms

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
Nenhum	Treatment	Parallel	2	Double-blind	Randomized-controlled	N/A

**Desfechos****Desfechos primários:**

<b>PT-BR</b>	<b>EN</b>
Redução do peso; média de 500g a menos por semana, constatado a partir da avaliação nutricional mensal	Weight reduction; average of 500g less per week, verified from the monthly nutritional assessment

**Desfechos secundários:**

<b>PT-BR</b>	<b>EN</b>
Ausência de disbiose; após 90 dias em uso do probiótico, constatado a partir do método Indican	Absence of dysbiosis; after 90 days of using the probiotic, verified using the Indican method

**Contatos**Contatos para questões públicas

**Nome completo:** maria de lourdes lima de souza e silva

**Endereço:** av dom joao vi 275 brotas

**Cidade:** salvador / Brazil

**CEP:** 40290-000

**Fone:** +55-71-32768225

**E-mail:** mlourdestima@bahiana.edu.br

**Filiação:** Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Contatos para questões científicas

**Nome completo:** maria de lourdes lima de souza e silva

**Endereço:** av dom joao vi 275 brotas

**Cidade:** salvador / Brazil

**CEP:** 40290-000

**Fone:** +55-71-32768225

**E-mail:** mlourdestima@bahiana.edu.br

**Filiação:** Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

03/09/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

**Contatos para informação sobre os centros de pesquisa**

**Nome completo:** maria de lourdes lima de souza e silva

**Endereço:** av dom joao vi 275 brotas

**Cidade:** salvador / Brazil

**CEP:** 40290-000

**Fone:** +55-71-32768225

**E-mail:** mlourdestima@bahiana.edu.br

**Filiação:** Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

**Anexos**

<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/static/attachments/bristol.pdf> (ESCALA DE BRISTOL - PARA DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÃO DO RITMO INTESTINAL)

**Links adicionais:**

[Download no formato ICTRP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)