



Possíveis aplicações dos probióticos e simbióticos na modulação da fisiopatologia da obesidade e seus desfechos: uma revisão narrativa

Luis Otávio Aguiar Cavicchia*; Martha Elisa Ferreira de Almeida**

*Autor correspondente, discente do curso de Nutrição, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Viçosa (UFV/CRP).

**Docente do curso de Nutrição, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Viçosa (UFV/CRP).

*Autor para correspondência e-mail: luis.o.cavicchia@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE

Microbioma
gastrointestinal
Obesidade
Probióticos
Simbióticos

KEYWORDS

Gastrointestinal
microbiome
Obesity
Probiotics
Synbiotics

Resumo: Em 2030 estima-se que 1,12 milhões de pessoas no mundo serão obesas, e tal fato irá gerar sérias preocupações de saúde global. A obesidade não se limita a questões estéticas, e está intrinsecamente ligada aos distúrbios metabólicos. Embora intervenções farmacológicas, dietéticas, de estilo de vida e educacionais tenham se mostrado eficazes na prevenção e tratamento da obesidade, há uma necessidade crescente de identificar alternativas de baixo custo e risco que possam ser adotadas sem efeitos colaterais prejudiciais. Nesse contexto, a modulação da microbiota intestinal emerge como uma área promissora, pois ela desempenha um papel crucial nos sistemas cardiovascular, imunológico, endócrino e na regulação gênica. Nos últimos anos, tem havido um aumento nas evidências sobre o desequilíbrio da microbiota intestinal e a obesidade. Assim, essa revisão tem como objetivo descrever sobre o papel dos probióticos e simbióticos para tratar e prevenir a obesidade, destacando possíveis mecanismos entre o binômio microbiota-hospedeiro e seus efeitos na saúde de pessoas com obesidade ou risco de desenvolvê-la. Realizou-se uma busca nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect e SciELO. Identificou-se os usos terapêuticos dos probióticos e simbióticos em indivíduos obesos com ou sem outras patologias, bem como as alterações da microbiota e a modulação obesogênica nos indivíduos. Conclui-se que tais intervenções são promissoras e capazes de modular de maneira local e sistêmica o metabolismo, alguns parâmetros bioquímicos e a composição corporal dos indivíduos obesos, e podem ser uma intervenção complementar alternativa de baixo custo e risco para essa patologia.

Possible applications of probiotics and synbiotics in modulating the pathophysiology of obesity and its outcomes: a narrative review

Abstract: By 2030 it is estimated that 1.12 million people in the world will be obese, and this fact will generate serious global health concerns. Obesity is not limited to aesthetic issues, and is intrinsically linked to metabolic disorders. Although pharmacological, dietary, lifestyle, and educational interventions have been shown to be effective in preventing and treating obesity, there is a growing need to identify low-cost, low-risk alternatives that can be adopted without harmful side effects. In this context, the modulation of the intestinal microbiota emerges as a promising area, as it plays a crucial role in the cardiovascular, immune, endocrine systems and gene regulation. In recent years, there has been an increase in evidence regarding gut microbiota imbalance and obesity. Thus, this review aims to describe the role of probiotics and synbiotics in treating and preventing obesity, highlighting possible mechanisms between the microbiota-host binomial and their effects on the health of people with obesity or at risk of developing it. A search was carried out in the Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect and SciELO databases. The therapeutic uses of probiotics and synbiotics in obese individuals with or without other pathologies were identified, as well as changes in the microbiota and obesogenic modulation in individuals. It is concluded that such interventions are promising and capable of locally and systemically modulating the metabolism, some biochemical parameters and body composition of obese individuals, and can be an alternative, low-cost and low-risk complementary intervention for this pathology.

Recebido em: 10/09/2023

Aprovação final em: 10/12/2023



Introdução

Mudanças de estilo e padrões de vida da população mundial ocorreram como consequências da modernização, que em conjunto com o envelhecimento houve um crescimento na incidência de comorbidades relacionadas às alterações fisiometabólicas (JIA *et al.*, 2021). Uma análise sobre a Carga Global de Doenças de 2015 demonstrou que aproximadamente 1/3 da população mundial tem sobrepeso, e aproximadamente 10% são obesos (AFSHIN *et al.*, 2017).

Estima-se que em 2030 cerca de 1,12 milhões de pessoas serão obesas (LIU *et al.*, 2021). Tal fato é preocupante, uma vez a obesidade é um grande problema de saúde global, e não se manifesta apenas como alterações estéticas, antropométricas e morfológicas. Tal patologia está associada a distúrbios do metabolismo lipídico e glicídico, inflamação crônica, estresse oxidativo, além de ser um fator de risco para o surgimento e agravamento de várias patologias, principalmente as doenças cardiovasculares, o diabetes *mellitus* e alguns tipos de cânceres (BENDOR *et al.*, 2020).

As comorbidades são oriundas de patologias e representam estados crônicos de perturbação em múltiplos graus da homeostase, concomitante à incapacidade de seu reestabelecimento (KOVACS, 2019). Tais alterações podem causar o desenvolvimento de uma única ou múltiplas patologias/doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como o diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e a doença renal crônica que por sua vez, causam morbimortalidade e demandam recursos públicos para a prevenção e principalmente o tratamento de estados mais graves (WANG; QIN, 2022).

As intervenções de cunho farmacológico, dietoterápico, habitual e educacional são medidas viáveis, úteis e eficazes na prevenção e tratamento de eventuais estados patológicos que comprometem de maneira multifatorial a fisiologia do hospedeiro. Todavia, vê-se a demanda pela necessidade de pesquisas sobre possíveis etiologias e campos de ação dessas condições, visando o estabelecimento de tratamentos alternativos eficazes que tenham baixo risco, custo e possam ser utilizados de maneira ampla visando a melhora do estado de saúde sem grandes desfechos negativos ou efeitos colaterais deletérios, como a modulação da microbiota intestinal do hospedeiro.

A microbiota intestinal é um ecossistema complexo, composto por aproximadamente 1000 espécies, com predominância para bactérias do filo *Firmicutes* (gram-negativas) e *Bacteroidetes* (gram-positivas). Contudo, os filos *Actinobacteria* (gram-positivas), *Proteobacteria* (gram-negativas), *Fusobacteria* (gram-negativas) e *Verrucomicrobia* (gram-negativas) também fazem parte da constituição da microbiota. Os dois primeiros filos representam 90% da composição centesimal de microrganismos hospedeiros (RINNINELLA *et al.*, 2019).

Mais de 200 espécies de microrganismos compõe o filo *Firmicutes*, das quais destaca-se as espécies *Lactobacillus* e *Bacillus* que apresentam potencial probiótico e são utilizados como suplementos (RINNINELLA *et al.*, 2019; YU *et al.*, 2019; RINGØ *et al.*, 2020).

Sugere-se que alguns gêneros e filos de microrganismos apresentam função anti-inflamatória (*Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Lactobacillus* e *Aktermansi*), pró-inflamatória (*Proteobacteria*, *Escherichia*, *Shigella* e *Collinsella*), e anti/pró-inflamatória (*Prevotella*, *Ruminococcus*, *Bacteroides* e *Blautia*). Esses gêneros na microbiota e seus efeitos são definidos mediante os padrões dietéticos do indivíduo, assim como o consumo de probióticos (ZAFAR; SAIER JR, 2021; WAGENAAR *et al.*, 2021).

Os microrganismos têm uma relação intrínseca com a modulação de diversas funções do sistema cardiovascular, imunológico e endócrino. No metabolismo de macronutrientes, esse potencial modulador se dá pela capacidade da microbiota sintetizar os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como o acetato (C2:0), o propionato (C3:0) e o butirato (C4:0). Tais produtos são obtidos a partir da fermentação de fibras mais e menos solúveis e de compostos não digeríveis presentes na alimentação do hospedeiro (CAMPANIELLO *et al.*, 2023; LEE *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal é um assunto amplamente estudado, de modo que a relação entre as alterações positivas ou negativas de sua composição e sua correlação com os desfechos clínicos patológicos permitiram a consolidação dos termos quanto a relação/ligação entre a microbiota intestinal e outros órgãos, sendo alguns deles: "eixo intestino-rim" (gut-kidney axis), "eixo intestino-pâncreas" (gut-pancreas axis) e "eixo intestino-adipócito/tecido adiposo" (gut-adipocyte axis)



(CHEN *et al.*, 2019; LUNDGREN; THAISS, 2020; SVEGLIATI-BARONI *et al.*, 2020; STAVROPOULOU *et al.*, 2021; BARTOCHOWSKI *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2022; GUO *et al.*, 2023).

Estudos relacionam as alterações na composição de filos e espécies e sua capacidade de modulação da fisiologia do hospedeiro como um possível fator de risco para o desenvolvimento de obesidade, do diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, doença renal crônica entre outras patologias e condições de saúde (LI *et al.*, 2019; JIA *et al.*, 2021; CAMPANIELLO *et al.*, 2023).

A microbiota é capaz de sintetizar compostos benéficos e fisiologicamente ativos, como ácidos graxos de cadeia curta, vitaminas, compostos anti-inflamatórios, analgésicos e antioxidante. Contudo, também pode sintetizar compostos prejudiciais como neurotoxinas, imunotoxinas e compostos cancerígenos, que podem gerar ou agravar as comorbidades já existentes. A microbiota modula tanto positivamente quanto negativamente o metabolismo e a fisiologia do hospedeiro, tendo um papel crucial na regulação e equilíbrio energético. Assim, alterações na microbiota intestinal induzidas por escolhas alimentares e hábitos não desejáveis pode causar distúrbios metabólicos, alterações fisiológicas e prejudicar a correta sinalização da fome/saciedade que levam a obesidade.

Evidências apontam que a relação de causalidade entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e o surgimento da obesidade cresceu (GOMES; HOFFMANN; MOTA, 2018; JIM *et al.*, 2021). Assim, pode-se estabelecer um paralelo entre a modulação positiva da microbiota e a diminuição no surgimento e/ou melhora da saúde de indivíduos com quadros já existentes de obesidade.

Tem-se como estratégias promissoras para a modulação da microbiota o uso de probióticos e simbióticos (KHALESI *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2023). O termo probiótico é atribuído a manipulações ou alimentos contendo microrganismos, que administrados em quantidades adequadas são capazes de conferir benefícios ao hospedeiro e modular sua composição microbiológica (DAVANI-DAVARI; NEGAHDARIPOUR; GHASEMI, 2019).

Os gêneros mais conhecidos pelos efeitos probióticos são: *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Oenococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* e *Leuconostoc* (DAVANI-DAVARI; NEGAHDARIPOUR; GHASEMI, 2019; KRUK *et al.*, 2019; VARGAS; FABRICIO; AYUB, 2021), *Lactobacillus cereus*, *Propionibacterium* e leveduras do gênero *Saccharomyces* (BATISTA *et al.*, 2022).

Os simbióticos são manipulações ou alimentos que apresentam compostos prebióticos (moduladores do crescimento e desenvolvimento de microrganismos) e probióticos (microrganismos ativos capazes de serem incorporados pela microbiota), proporcionando não só o efeito trófico para a microbiota existente, mas também a modulação da mesma via introdução de novas ou maiores quantidades de cepas específicas (SWANSON *et al.*, 2020; PRAMANIK *et al.*, 2023).

Abrindo precedentes para a reflexão sobre a viabilidade, aplicabilidade e validação do uso de recursos probióticos e simbióticos, este artigo tem como objetivo descrever sobre o papel dos probióticos e simbióticos para tratar e prevenir a obesidade, destacando possíveis mecanismos entre o binômio microbiota-hospedeiro e seus efeitos na saúde de pessoas com obesidade ou risco de desenvolvê-la.

Metodologia

Pesquisa nas bases de dados

Realizou-se uma busca nas bases de dados *Pubmed/MEDLINE*, *ScienceDirect* e *SciELO* utilizando os termos de busca, isolados ou combinados, em português, inglês e espanhol: "probióticos", "simbióticos", "obesidade", "microbiota", "ácidos graxos de cadeia curta", e "fisiopatologia".

Critérios de elegibilidade

Como critérios de inclusão tem-se:

- 1- tipo do estudo com as pesquisa originais, estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas, narrativas e meta-análises;
- 2 - título e resumo. Trabalhos que tinham no mínimo dois termos utilizados nas buscas nas bases de dados em seus título e/ou resumo;
- 3 - temática central do trabalho, sendo analisados estudos que abordavam no mínimo uma das



quatro: obesidade o uso de probióticos e/ou simbióticos na modulação da fisiopatologia da obesidade e seus desfechos; alterações no microbioma de obesos; fisiopatologia e alterações em decorrência da obesidade; e mecanismos modificados pela obesidade.

4-idioma. Somente trabalhos em escritos em inglês, português e espanhol foram considerados aptos para o estudo.

Como critérios de exclusão tem-se:

- 1 - tipo do estudo como os relatos de casos individuais, editoriais e opiniões, resumos de conferências ou resumos que não contenham dados suficientes para análise;
- 2 - temática central. Trabalhos que não abordavam no mínimo uma das quatro foram excluídos;
- 3 - idioma. Trabalhos escritos em idiomas fora do critério de inclusão não foram utilizados.

Seleção e análise dos dados

Foram selecionados 91 artigos publicados nos últimos cinco anos, de janeiro de 2018 até setembro de 2023. Os 91 artigos selecionados foram analisados em relação as suas discussões, resultados, conclusões, metodologias e evidências apresentadas. Os dados considerados relevantes e pertinentes foram sintetizados e discutidos nesta revisão narrativa.

Resultados e discussão

Microbiota e obesidade

A microbiota intestinal tem uma ação regulatória no controle de peso, homeostase energética, e grau inflamatório. Os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* são os predominantes na microbiota, e dentro deles existem espécies que proporcionam benefícios sistêmicos ao hospedeiro, como os *Lactobacillus*. Esses gêneros, assim como o *Actinobacteria* desempenham um papel importante na atividade metabólica intestinal e na capacidade de extração de calorias oriundas dos nutrientes dietéticos (KHAN *et al.*, 2016; KOLIADA *et al.*, 2017; CAMPANIELLO *et al.*, 2023).

Campaniello *et al.* (2023) compararam a microbiota entre 26 crianças acima do peso ou obesas e 27 crianças magras e verificaram que o grupo obeso tinha uma colonização maior por *Firmicutes* (gram-negativos) quando comparado ao de *Bacteroidetes* (gram-positivos). Acredita-se que a relação entre *Firmicutes* e *Bacteroidetes* tem uma relação direta com a ingestão calórica (JUMPERTZ *et al.*, 2011) e o peso dos indivíduos (LAU *et al.*, 2016), sendo que essa proporção altera de acordo com o percentual de perda de peso em indivíduos obesos (KHAN *et al.*, 2016).

Jumpertz *et al.* (2011) avaliaram o dinamismo desses filos em 21 homens adultos (9 obesos com IMC >30 kg/m² e 12 magros com IMC entre 18.5 e 25) com duas diferentes ingestões calóricas (2400 e 3400kcal/dia). Identificou-se que as alterações nos filos estavam relacionadas com a perda de peso como consequência de uma menor ingestão calórica e não necessariamente como resultado da redução do peso.

Estudos *in vivo* com modelos animais avaliaram a associação entre ratos com uma dieta hipercalórica e hiperlipídica promotora de obesidade com a diminuição na população de *Bacteroidetes* e aumento do filo *Firmicutes*. Furet *et al.* (2010) postularam que o aumento na população de *Firmicutes* pode resultar em um aumento proporcional na capacidade da microbiota de fermentar carboidratos não digeríveis, causando uma maior extração de calorias, e consequentemente uma maior ingestão calórica total.

Análises metabogenômicas confirmaram que a microbiota em obesos é mais eficaz na extração de energia de compostos resistentes à digestão quando comparada com a microbiota de magros (KOLIADA *et al.*, 2017). A associação entre o IMC e a proporção *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Actinobacteria* foi discutida por Koliada *et al.* (2017), que identificaram que a abundância de *Actinobacteria* foi similar entre o grupo de obesos e magros. O filo *Firmicutes* teve um aumento gradativo enquanto a população de *Bacteroidetes* diminui à medida que o IMC aumentou. Assim, a relação *Firmicutes*/



Bacteroides aumentou significativamente com o aumento do IMC entre os grupos.

Apesar da relação entre o IMC e a população de *Firmicutes* e *Bacteroides* ser observada, seus possíveis mecanismos na obesidade ainda não são bem elucidados, assim como os desfechos clínicos relacionados com a obesidade (MAGNE *et al.*, 2020; VINHA *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal é capaz de influenciar um importante fator do metabolismo lipídico do hospedeiro derivado do intestino, o fator adiposo induzido pelo jejum (Fiaf), um inibidor plasmático da lipase lipoproteica cuja expressão gênica é normalmente suprimida seletivamente no epitélio intestinal apenas por microrganismos. Os camundongos sem microbiota (*Germ-free*) aumentaram a expressão intestinal de Fiaf, enquanto a colonização pela microbiota de um camundongo normal diminuiu a expressão e, em conjunto com uma dieta rica em lipídios (dieta ocidental) levou a maiores depósitos de triglicerídeos no tecido adiposo (ABENAVOLI *et al.*, 2019).

A microbiota pode modular o metabolismo, tornando-o mais adipogênico por meio da redução da atividade enzimática da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), com a subsequente redução da fosforilação da acetil coa-carboxilase, que aumenta a síntese de malonil-coa, e inibe a enzima carnitina palmitoil transferase I, e resulta na diminuição da oxidação de ácidos graxos e aumento na sua síntese (BÄCKHED *et al.*, 2007; ABENAVOLI *et al.*, 2019).

A relação entre a ausência ou a presença de microbiota e desfechos na composição corporal foi avaliada por Clarke *et al.* (2012), que compararam o percentual de gordura total, gordura epididimal e a taxa metabólica entre três grupos de ratos. Os animais do grupo 1 – com microbiota convencional (CONV-R) tinham 42% mais gordura total, 47% mais gordura epididimal e 29% menos consumo de ração quando comparados ao grupo 3 – dos ratos sem microbiota (GF), já o grupo 2 – ratos inicialmente sem microbiota, mas posteriormente colonizados pela microbiota do grupo 1 (CONV-D) tinha 57% mais gordura e 61% mais gordura epididimal, além disso, o consumo de ração do grupo 1 foi 27% menor que esse grupo quando comparado com o consumo do grupo 3 – dos ratos sem microbiota (GF). O gasto calórico (VO₂) do grupo 3 (GF) foi 27% inferior aos demais, sendo assim, a hipótese relacionando um maior gasto calórico e sua correlação com o não ganho de peso do grupo foi descartada pelos pesquisadores. Sequências de 16S rRNA indicaram que, assim como em humanos, as bactérias dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* foram as predominantes nos grupos CONV-R e CONV-D. Após a colonização do grupo *Germ-free* (GF), houve um aumento 2.3x no conteúdo de triglicerídeos hepáticos e RNAm codificadores de duas enzimas: 1- acetil-coa carboxilase e 2- ácido graxo sintase que são importantes para a ativação da via lipogênica e utilização de carboidratos como substrato para a síntese de ácidos graxos. Houve a inibição do fator adiposo induzido por jejum (Fiaf) no epitélio intestinal, que resultou no aumento da lipase lipoproteica e da proteína ligadora responsiva ao carboidrato (ChREBP). Esta última enzima regula e ativa as vias das pentoses fosfato e lipogênica hepática (CLARKE *et al.*, 2012; LIZUKA *et al.*, 2020; EROGLU *et al.*, 2023).

O aumento de tecido adiposo em ratos com a microbiota alterada pode ser resultado do aumento de capacidade absorptiva dietética em conjunto com a maior síntese de RNAm e expressão dessas enzimas, somados ao fato que a presença de microbiota aumenta a digestão e absorção intestinal de monossacarídeos (ABENAVOLI *et al.*, 2019), juntamente com o fato que o metabolismo hepático contém duas formas de resposta ao aumento de aporte de nutrientes como o aumento da ineficácia metabólica por meio de ciclos fúteis e síntese de lipídios e exportação para os tecidos periféricos. Tal fato sugere uma relação da microbiota como um possível fator estimulante da lipogênese, pois a microbiota tem um papel importante na absorção de nutrientes e metabolismo glicídico, assim como no armazenamento dos mesmos no tecido adiposo em forma de triglicérides (SCHOELER, CAESAR, 2019; IIZUKA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021; WU *et al.*, 2022).

A microbiota é capaz de proporcionar em obesos a endotoxemia induzida por metabólitos glicolipídicos (lipopolissacarídeos - LPS) presentes nas membranas celulares de bactérias gram-negativas da microbiota (VINHA *et al.*, 2023). Em cenários de maior permeabilidade intestinal, como a obesidade, os LPS são passíveis de translocação do lúmen intestinal para o plasma sanguíneo, desencadeando respostas imunológicas e inflamatórias através da sua ligação com o receptor tipo 4 (TLR4), que resulta na ativação do fator de transcrição nuclear kappa β (NF-κβ), proteína de



ligação X-box 1 (XBPI) e produção de quimiocinas e citocinas pro-inflamatórias (Interleucina 1- IL-1, interleucina 6- IL-6, e fator de necrose alfa (TNF- α) (ROGERO; CALTER, 2018; BAHADUR *et al.*, 2019; ECTON *et al.*, 2023; VINHA *et al.*, 2023) proporcionando o aumento no estado inflamatório sistêmico desses indivíduos e posteriores perdas de função intestinal marcada pela maior permeabilidade da mesma.

O aumento nos níveis séricos de LPS, e conseqüentemente de NF- κ B, XBPI e TNF- α são capazes de inibir a expressão do receptor de ácidos graxos livre 2 FFA2/GPR43. Tal modulação resulta em desfechos metabólicos negativos, uma vez que os agonistas desse receptor são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) sintetizados pela microbiota, que exercem benefícios sistêmicos quando ligados no sítio ativo (ANG; DING, 2016). Assim, a melhora da microbiota intestinal (marcada pela diminuição de bactérias gram-negativas), bem como a permeabilidade e integridade intestinal e conseqüentes diminuições nos níveis de LPS podem ser alvos promissores (SZULIŃSKA *et al.*, 2018a; SZULIŃSKA *et al.*, 2018b) para modular os efeitos negativos causados pela obesidade. Acredita-se que a modulação da microbiota pode um alvo para a manutenção e perda de peso a longo prazo, uma vez que, dietas que contém probióticos são moduladoras das espécies e quantidades da microbiota e promovem melhoras na integridade intestinal (RIVERA-PIZA *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2022; TÖRÖS *et al.*, 2023).

Em ratos, o uso de prebióticos aumentaram a perda fecal de energia, e promoveram uma diminuição do peso mesmo sem a realização de um déficit calórico. Houve uma resposta enteroendócrina pelo eixo microbiota-pâncreas-adipócito, que resultou no aumento pós-prandial do peptídeo similar ao glucagon 1 (GLP-1) e seu gene precursor (PARNELL; REIMER, 2012), que podem auxiliar na sinalização de saciedade (CORBIN *et al.*, 2023).

O uso de probióticos e simbióticos podem promover alterações antropométricas, bioquímicas, estruturais e imunológicas favoráveis aos indivíduos que os consomem, pelo estabelecimento de uma microbiota transitória que pode influenciar significativamente na expressão gênica e no metabolismo, configurando benefícios locais e sistêmicos ao hospedeiro (KHALESÍ *et al.*, 2019; WIEËRS *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2023).

Uso de probióticos e simbióticos na obesidade: estudos clínicos e seus desfechos

Crovesy, El-bacha e Rosado (2021) conduziram um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado e paralelo com mulheres obesas por 8 semanas submetidas às intervenções com probiótico (1x 10⁹ UFC *Bifidobacterium lactis* UBBLa-70 + 5g de maltodextrina) e simbiótico (1x 10⁹ UFC *Bifidobacterium lactis* UBBLa-70 + 5g de frutooligossacarídeos, FOS) em conjunto com uma dieta de déficit calórico. A dieta de déficit calórico em conjunto com a administração de probióticos foi capaz de diminuir metabólitos associados com o perfil lipídico [com destaque para o LDL, VLDL, Lipídios (CH₂)_n e HC=CH], já o grupo com a intervenção com o simbiótico teve uma maior alteração [LDL, Lipídios (CH₂)_n, HC=CH e glicemia] em conjunto com alterações no peso total e peso em gordura. O grupo também destacou que a dieta de déficit calórico mudou o perfil metabólico das mulheres obesas.

Sergeev *et al.* (2020) realizaram um estudo randomizado controlado por placebo avaliando o uso de um simbiótico (15 × 10⁹ CFU das cepas: *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, *Bifidobacterium lactis* UABla-12, *Bifidobacterium longum* UABI-14 e *Bifidobacterium bifidum* UABb-10 em conjunto com 2,75g de trans-galactooligossacarídeo, GOS) em indivíduos obesos em conjunto com uma dieta de déficit calórico por 13 semanas. Somente a suplementação simbiótica de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium* alterou a composição da microbiota dos indivíduos, sem alterações significativas nos parâmetros antropométricos. Todavia, a alteração na microbiota tem o potencial de promover alterações microbiológicas induzidas por uma dieta alta em proteína e propiciar benefícios ao hospedeiro.

Krumbeck *et al.* (2018) conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com indivíduos com o IMC de 30-40kg/m² por 3 semanas, com a intervenção feita com o probiótico (1 × 10⁹ UFC de *Bifidobacterium adolescentis* iVS-1® e *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BB-12) e



simbiótico (5g de galactooligossacarídeo, GOS + 1×10^9 *Bifidobacterium adolescentis* iVS-1® e *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BB-12). Ambas as cepas probióticas isoladas e o prebiótico (GOS) melhoraram os marcadores de permeabilidade intestinal, todavia não foram observadas diminuições em marcadores de endotoxemia.

Kanazawa *et al.* (2021) realizaram um estudo randomizado controlado em indivíduos obesos com diabetes *mellitus* tipo 2 por 24 semanas, para investigar se o uso do simbiótico (3×10^8 *Lactocaseibacillus paracasei* YIT 9029 cepa Shirota: LcS + 3×10^8 *Bifidobacterium breve* YIT 12272 (BbrY) + 7,5g de galactooligossacarídeo, GOS) nos níveis de interleucina 6 (IL-6), microbiota intestinal nas fezes e no sangue, ácidos orgânicos fecais, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR), proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LPS) e glicemia. A intervenção foi incapaz de alterar os marcadores inflamatórios, mas melhorou parcialmente a composição da microbiota, aumentando a contagem de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e as concentrações de ácidos orgânicos acético e butírico fecais dos pacientes.

Hibberd *et al.* (2018) realizaram um estudo ensaio clínico duplo-cego, randomizado, paralelo e controlado por placebo, visando investigar o efeito de intervenções realizadas com probiótico, prebiótico ou simbiótico por 26 semanas na massa gorda corporal e marcadores relacionados à obesidade em indivíduos obesos. Os indivíduos foram divididos em 4 grupos: (1) – placebo (12 g/dia de celulose microcristalina); (2) – intervenção prebiótica (12 g/dia de polidextrose refinada Litesse® Ultra™ (LU); (3) – intervenção probiótica (1×10^{10} UFC/dia de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420™ (B420) em 12g de celulose microcristalina); e (4) – intervenção simbiótica (polidextrose refinada Litesse® Ultra™ + 1×10^{10} UFC/dia de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420 em 12g de celulose microcristalina). O grupo (3) de intervenção probiótica gerou um aumento na população dos gêneros: *Lactobacillus* e *Akkermansia* na microbiota do hospedeiro; O grupo (4) de intervenção simbiótica gerou um aumento aumentou na população dos gêneros *Akkermansia*, *Christensenellaceae* e *Methanobrevibacter*, enquanto reduziu a quantidade do gênero *Paraprevotella*. O gênero *Christensenellaceae* aumentou consistentemente nos grupos (2) de intervenção prebiótica e (4) de intervenção simbiótica. Durante os 6 meses de intervenção houve alterações no grupo (4) na relação cintura-quadril, ingestão energética (comparada com a inicial do estudo), massa de gordura corporal e área de cintura acompanhada da redução dos ácidos biliares plasmáticos. Ao fim, o consumo de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420™ (B420) em conjunto com polidextrose refinada Litesse® Ultra™ (intervenção simbiótica) resultou em alterações da microbiota intestinal e metabolismo do grupo, além de potencialmente melhorar a função da barreira intestinal e dos marcadores relacionados com a obesidade.

Othman *et al.* (2023) realizaram um estudo clínico em pacientes obesos por 4 semanas para averiguar o efeito de duas intervenções, (1) intervenção prebiótica (2 feijões/dia); e (2) intervenção probiótica (10×10^9 UFC totais de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis* e *Streptococcus thermophilus*) na perda de peso, perfil psicológico e parâmetro metabólicos comparados com um grupo controle de intervenção com déficit calórico. O grupo (1) de intervenção prebiótica e (2) de intervenção probiótica foram capazes de: aumentar a força muscular; melhora dos parâmetros metabólicos relacionados com o metabolismo glicídico, sendo a diminuição da insulinemia e HOMA-IR para o grupo (1) e glicemia em jejum para o grupo (2); diminuição da ingestão calórica total; redução do ácido úrico no grupo (2), assim a prescrição de pré e probióticos e mudanças de hábitos são interessantes no manejo da obesidade, especialmente quando associada à sarcopenia e seus parâmetros metabólicos e psiquiátricos.

Rahayu *et al.* (2021) realizaram um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego por 90 dias, verificando os efeitos da intervenção probiótica com 2×10^9 UFC/dia de *Lactobacillus plantarum* Dad-13 em adultos obesos por 90 dias nos parâmetros: altura, peso, perfil lipídico (colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL e a proporção LDL/HDL), ácidos graxos de cadeia curta (acético, propiônico e butírico) e pH fecal. A intervenção probiótica resultou em diminuições peso e IMC, assim como alterações na microbiota marcadas pelo aumento do gênero *Bacteroidetes* e diminuição do *Firmicutes*, entretanto nenhuma outra alteração significativa foi notada nos parâmetros avaliados.

Kim *et al.* (2018) conduziram um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, por 12



semanas, com indivíduos com o IMC entre 25-35 kg/m², de 20-75 anos, avaliando os efeitos da intervenção probiótica de *Lactobacillus gasseri* BNR17 com dosagens variadas (baixa dosagem=1x10⁹ a alta dosagem=1x10¹⁰ UFC/dia) por 12 semanas nos parâmetros: peso, IMC, circunferências da cintura e quadril, composição corporal, relação cintura-quadril, áreas de tecido adiposo abdominal, massa gorda corporal, tecido adiposo visceral, massa corporal magra e parâmetros bioquímicos (glicemia e insulina em jejum, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, hemoglobina glicada, leptina, TNF- α , proteína C reativa, adiponectina, proteína quimioatraente de monócitos-1 e HOMA-IR). O tecido adiposo visceral diminuiu significativamente no grupo de intervenção com alta dosagem (1x10¹⁰ UFC/dia) de *Lactobacillus gasseri* BNR17, a circunferência da cintura diminuiu significativamente em ambos os protocolos de dosagem, sendo maior para o grupo de maior dose e não diminuiu no grupo placebo. Os parâmetros bioquímicos não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Lim *et al.* (2020) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo por 12 semanas, envolvendo adultos obesos verificando os efeitos da suplementação de 5x10⁹ UFC/dia de *Lactobacillus sakei* CJS03 por 12 semanas nos parâmetros antropométricos: IMC, peso, circunferência da cintura e massa muscular e metabólicos como a pressão arterial sistólica e diastólica, glicemia em jejum, hemoglobina glicada, insulina em jejum, HOMA-IR, glucagon, ácido úrico, proteína plasmática, albumina, bilirrubina total, colesterol total, triglicerídeos, HDL-C, LDL-C, Apolipoproteína A1 e B1, ácidos graxos livres, TGO, TGO, fosfatase alcalina, creatinina, cálcio, fósforo e nível de ureia nitrogenada no sangue. A intervenção probiótica gerou uma pequena diminuição de 0,2kg de massa gorda, quando comparada ao placebo que ganhou 0,6kg e diminuição da circunferência de cintura em 0,8cm, mas não houve mudanças significativas nos outros parâmetros avaliados.

Hadi *et al.* (2019) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, por 8 semanas, avaliando o efeito da intervenção simbiótica por 8 semanas contendo: 2 x 10⁹ UFC de *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* + 0,8g de inulina, avaliando alterações nos parâmetros antropométricos: altura, peso, IMC e circunferência de cintura e metabólicos: nível de colesterol total, triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), glicemia, insulina, peso corporal, índice de massa corporal, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, estresse, ansiedade e depressão. A intervenção diminuiu de forma significativa o peso corporal, os triglicerídeos, LDL-C, estresse, ansiedade e depressão, contudo os outros parâmetros não sofreram alterações.

Revisões sistemáticas realizadas por Sáez-lara *et al.* (2016); Abenavoli *et al.* (2019); López-mo-reno *et al.* (2020); Álvarez-arrano e Martín-peláez (2021) avaliaram estudos clínicos realizados com indivíduos obesos e/ou com sobrepeso, com ou sem patologias/condições de saúde agregadas de ambos os sexos e idades e evidenciaram que as intervenções probióticas (mono ou multiespécies, vivos ou mortos por calor/liofilizados) e protocolos (UFC, tempo e posologia) tiveram desfechos positivos na modulação de parâmetros metabólicos, fisiomorfológicos e/ou metabólicos conforme resumido no Quadro 1.



Quadro 1 - Sumarização das populações, desfechos e protocolos com probióticos.

População	(N)	Desfecho	Probiótico(s)	Protocolo
Crianças obesas com EHNA	44	↓IMC ↓TAG e ALT ↓GLP-1	Mix VSL#3: <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM24731, <i>Bifidobacterium breve</i> DSM24732, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM24736, <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM24737, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM24735, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM24730, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM24733 e <i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i> DSM24734.	9×10 ¹⁴ UFC/dia, 16 semanas.
	64	↓IMC e ALTURA. ↓CC ↓ALT e AST ↓Colesterol, LDL e TAG	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC B3208, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> DSMZ21690, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSMZ 32,296, <i>Bifidobacterium bifidum</i> ATCC SD6576	3×10 ⁹ UFC, 6×10 ⁹ UFC, 2×10 ⁹ UFC, 2×10 ⁹ UFC/dia, 12 semanas.
Adultos com sobrepeso	87	↓IMC e PESO	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	1×10 ¹¹ UFC/dia, 12 semanas.
	156	↓INS e ↑m HOMA-IR	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	3×10 ⁹ UFC/dia, 6 semanas.
Adultos obesos saudáveis	60	↓LIP, GLI, INS e ↑m HOMA-IR	<i>Bifidobacterium subtilis</i> RO179, <i>Lactobacillus plantarum</i> HA119, <i>Bifidobacterium lactis</i> B94	2.5×10 ⁹ , 5×10 ⁹ e 5×10 ⁹ UFC/dia, 6 semanas.
Adultos com sobrepeso saudáveis ou obesos	25	↓PESO, IMC, CC, %GC, LIP, GLICEMIA, HbA1C, INS e PCR	<i>Bifidobacterium lactis</i> 420	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 24 semanas.
Indivíduos obesos ou com sobrepeso	25	↓PESO, IMC, CC, IL-6 e PCR		1×10 ¹⁰ UFC/dia, 24 semanas.
	40	↓LIP, GLI, HbA1C e PCR	<i>Bifidobacterium breve</i> B3	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
Adultos pré-obesos saudáveis	80	↓GT	<i>Bifidobacterium breve</i> B3	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	40	↓GT		
Adultos com sobrepeso saudáveis	21	↓IMC, CC, %GC, LIP, GLI, HbA1C, INS, LEP e ADI ↑m HOMA-IR,	<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28	1×10 ¹¹ UFC/dia, 24 semanas.
	125	↓PESO das mulheres ↔ PESO dos homens ↓LEP das mulheres. ↔ Colesterol	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724	2.7×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas. + 5.4×10 ¹⁰ UFC/dia, 24 semanas.





Quadro 1 - Sumarização das populações, desfechos e protocolos com probióticos (cont.).

Adultos obesos	62	↓IMC e CC	<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28	1×10 ¹¹ UFC/dia, 12 semanas.
	60	↓TA e CC com a intervenção de maior dosagem	<i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17	Menor dose: 1×10 ⁹ UFC/dia, 12 semanas. Maior dose: 1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	126	↓IMC e CC	<i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145 viva ou sua forma liofilizada	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	120	↓ALTURA, CC e TA	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 e <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	5×10 ⁹ UFC/dia de cada cepa, 12 semanas.
	40	↓IMC e PA	<i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	1.5×10 ¹¹ UFC/dia, 3 semanas.
	60	↓IMC, PESO e CC	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601, <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	2.5×10 ⁹ UFC/dia, 12 semanas.
	210	↓GVA ↓IMC	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	1,6×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	225	↔GT ↓CC	<i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> 420	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 26 semanas.
	21	LP28 liofilizada: ↓CC, IMC, %GC e GT	<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28 (vivo ou sua forma liofilizada)	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	110	↓CC, IMC e RCQ	Lab4P: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 (NCIMB 30157), <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL21 (NCIMB 30156), <i>Lactobacillus plantarum</i> CUL66 (NCIMB 30280), <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL20 (NCIMB 30153), <i>Bifidobacterium animalis ssp. Lactis</i> CUL34 (NCIMB 30172)	5×10 ¹⁰ UFC/dia, 24 semanas.
	35	↓CC, IMC e RCQ		5×10 ¹⁰ UFC/dia, 36 semanas.
Crianças obesas insulino-resistentes	48	↑PL ↓IMC e MI	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> CECT 7765	1×10 ⁹⁻¹⁰ UFC/dia, 13 semanas.
Indivíduos com sobrepeso	120	↓IMC ↓GT ↓LDL	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601, <i>Lactobacillus plantarum</i> KY103	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	39	↓PESO, IMC, %GC e AA	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601, <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	
	137	↓AGV	<i>Bifidobacterium lactis</i> GCL2505	8×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	75	↔IMC, %GC e LEP	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12, <i>Lactobacillus casei</i> DNO01	1×10 ⁸ UFC/dia, 8 semanas.
Indivíduos com elevada área visceral abdominal	87	↓IMC e AVA ↑ADI	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	1×10 ⁸ UFC/dia, 12 semanas.
	210	-IMC, AVA e CA		1.5×10 ¹¹ UFC/dia, 12 semanas.





Quadro 1 - Sumarização das populações, desfechos e protocolos com probióticos (cont.).

Indivíduos obesos	120	↓IMC ↓GT ↓LDL	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601, <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	98	↓LDL	<i>Lactobacillus casei cepa Shirota</i>	1×10 ¹¹ UFC/dia, 8 semanas.
	55	↓GT	<i>Bifidobacterium breve</i> B-3	5×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	62	↓IMC ↓CQ	<i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17	6×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	40	↓IMC	<i>Lactobacillus reuteri</i> JBD301	1×10 ⁹ UFC/dia, 12 semanas.
	89	↓LDL	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	4×10 ⁹ UFC/dia, 12 semanas.
	14	↓PESO, IMC, CC, LIP, GLI e PA	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> IVS1, <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12	1×10 ⁹ UFC/dia, 3 semanas.
Adultos obesos (20-70 anos)	21	↓IMC e CC	<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28 Liofilizada	1×10 ¹¹ UFC/dia, 12 semanas.
Adultos com obesidade abdominal	86 (42 int. I e 44 do int. II)	↓IMC, CC e RCQ	<i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145 (int. I) ou sua forma liofilizada (int. II)	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
Adultos com síndrome metabólica	51	↓IMC ↓Colesterol, LDL e TAG	<i>Bifidobacterium lactis</i> HNO19	2.7×10 ¹⁰ UFC/dia, 6 semanas.
	60	↓IMC	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	2×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	28	↔IMC e GLI		1.95×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
	28	↔IMC, CC e TAG		
	28	↔IMC, CC, TAG e GLI		
	24	↓Colesterol ↓GLI ↔INS ↔HDL e LDL	<i>Lactobacillus plantarum</i> Lp 115	1×10 ⁹ UFC/dia, 12 semanas.
Obesos com síndrome metabólica	40	↓IMC ↓Colesterol ↓LDL e TAG	<i>Lactobacillus plantarum</i> TENSIA	7.5×10 ¹² UFC/dia, 3 semanas.
Adolescentes obesos com síndrome metabólica	100	↔MA ↔Colesterol, LDL e HLD	<i>Lactobacillus salivarius</i> Ls33	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
Mulheres obesas	43	↓AGPP ↔IMC e altura ↓CC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-14, <i>Lactobacillus casei</i> LC-11, <i>Lactococcus lactis</i> LL-23, <i>Bifidobacterium bifidum</i> BB-06, <i>Bifidobacterium lactis</i> BL-4	2×10 ¹⁰ UFC/dia, 8 semanas.
	18	↓LIP, GLI, INS, LPS, IL-6, TNF-α, PCR ↑m HOMA-IR	<i>Lactobacillus paracasei</i> F19	9.4×10 ¹⁰ UFC/dia, 6 semanas.
	23	↓%CG	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W22, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>Lactococcus lactis</i> 58	1×10 ¹⁰ UFC/dia, 12 semanas.
23	↓PESO, IMC CC, %CG, LIP, GLI, INS, PA, IL-6, TNF-α, ↑m HOMA-IR			





Mulheres obesas pós-menopausa	54 (27 int. I e 27 int. II)	↓PESO, IMC e GT (int. I e II) ↑m LIP (int. I)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 e <i>Lactococcus lactis</i> W58.	(int. I) Menor dose: 2.5×10 ⁹ UFC/dia, por 12 semanas; (int. II) Maior dose: 1×10 ¹⁰ UFC/dia, por 12 semanas.
-------------------------------	-----------------------------	--	--	--

Legenda: (↓) diminuição; (↑) aumento; (↔) diminuição e aumento; (↑m) melhora do parâmetro; (UFC/dia) unidade formadora de colônia por dia; (int. I) intervenção 1; (int. II) intervenção 2; (TAG) triglicerídeos, (ALT) alanina aminotransferase; (AST) aspartato aminotransferase; (LDL) lipoproteína de baixa densidade; (HDL) lipoproteína de alta densidade; (LIP) lipídios plasmáticos; (GLI) glicemia; (IL-6) interleucina 6; (HOMA-IR) avaliação do modelo homeostático - resistência à insulina; (GLP-1) peptídeo similar ao glucagon 1; (HBAIC) hemoglobina glicada; (INS) insulina basal; (ADI) adiponectina; (LEP) leptina; (PCR) proteína c reativa; (AGPP) ácidos graxos poli-insaturados plasmáticos; (LPS) lipopolissacarídeos; (TNF-α) fator de necrose tumoral alfa; (MA) medidas antropométricas; (IMC) índice de massa corpórea; (CQ) circunferência do quadril; (CC) circunferência de cintura; (GT) gordura total; (%GC) percentual de gordura corporal; (TA) tecido adiposo total; (PA) pressão arterial; (GVA) gordura visceral abdominal; (AGV) área de gordura visceral; (RCQ) relação cintura/quadril; (PL) perfil lipídico; (MI) marcadores inflamatórios; (AA) adiposidade abdominal; (AVA) área visceral abdominal; (CA) circunferência abdominal; e (CQ) circunferência do quadril.

Fonte: Autores (2023).

Com base nas informações sumarizadas no quadro 1, tem-se que dos 52 (100%) casos tabulados, 23 (44,23%) evidenciaram alterações somente em parâmetros antropométricos relacionados com a obesidade e excesso de adiposidade, 23 (44,23%) em parâmetros antropométricos + bioquímicos e 6 (11,54%) somente em parâmetros bioquímicos. Do total de 3619 (100%) participantes dos estudos, 2007 (55,46%) tiveram somente alterações em parâmetros antropométricos, 1144 (31,61%) em parâmetros antropométricos e bioquímicos, e 468 (12,93%) somente nos parâmetros bioquímicos.

Apesar da diversidade das espécies, gêneros, subespécies, dosagens e duração total, é possível observar e ordenar os probióticos utilizados de maneira decrescente por ordem numérica de aparição nos protocolos (n^{AP}) sendo a mesma: *Bifidobacterium lactis* ($n^{AP}=18$), *Lactobacillus acidophilus* ($n^{AP}=13$), *Lactobacillus plantarum* ($n^{AP}=11$), *Bifidobacterium bifidum* ($n^{AP}=7$), *Lactococcus lactis* ($n^{AP}=8$), *Lactobacillus casei* ($n^{AP}=9$), *Lactobacillus gasseri* ($n^{AP}=6$), *Bifidobacterium breve* ($n^{AP}=4$), *Lactobacillus curvatus* ($n^{AP}=5$), *Lactobacillus salivarius* ($n^{AP}=4$), *Pediococcus pentosaceus* ($n^{AP}=4$), *Lactobacillus brevis* ($n^{AP}=3$), *Lactobacillus paracasei* ($n^{AP}=2$), *Lactobacillus rhamnosus* ($n^{AP}=2$), *Streptococcus thermophilus* ($n^{AP}=1$), *Bifidobacterium infantis* ($n^{AP}=1$), *Bifidobacterium subtilis* ($n^{AP}=1$), *Bifidobacterium pseudocatenulatum* ($n^{AP}=1$), *Bifidobacterium adolescentis* ($n^{AP}=1$), *Lactobacillus reuteri* ($n^{AP}=1$), *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* ($n^{AP}=1$) e *Bifidobacterium longum* ($n^{AP}=1$).

O Gráfico 1 relaciona o número de aparição em protocolos (n^{AP}), e seus desfechos observados nas intervenções com mono ou multiespécies.

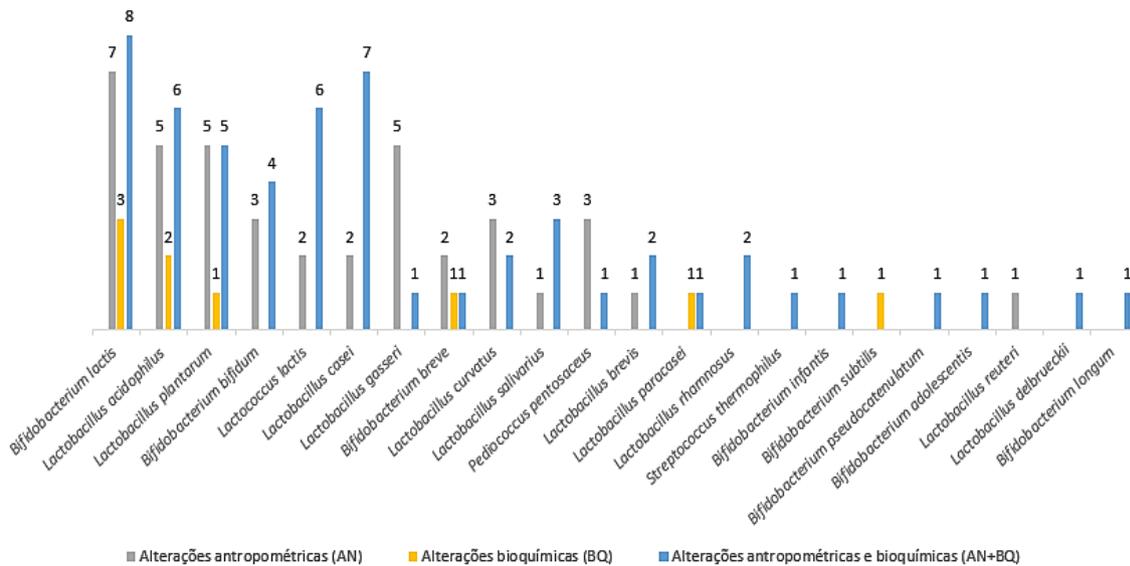
Uma meta-análise realizada por Pontes *et al.* (2021) avaliando os efeitos dos probióticos na adiposidade corporal e marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com sobrepeso e obesidade em 26 (100%) estudos clínicos randomizados e controlados ($n=1720$) concluiu que 17 estudos (65,38% $n=1215$) reportaram mudanças no peso; 17 estudos (65,38%, $n=1224$) demonstraram diminuições no IMC; 13 estudos (50,00%, $n=926$) apresentaram redução na circunferência de cintura (CC); e 5 estudos (19,23%, $n=395$) relataram diminuição na relação cintura/quadril. As alterações no percentual de gordura foram relatadas em 13 (50,00%, $n=705$), enquanto a massa gorda total em 8 estudos (30,77% $n=460$), a diminuição da gordura visceral e subcutânea abdominal em 4 (15,38%, $n=350$), 5 (19,23%, $n=445$) e 4 ($n = 350$) estudos, respectivamente.

Assim, os dados coletados e analisados nessa revisão narrativa demonstram que a intervenção probiótica provoca alterações na relação cintura/quadril, e proporciona a diminuição na massa total de gordura. A análise de subgrupos realizada indicou que houve uma diminuição significativa no peso e circunferência de cintura observada na intervenção probiótica veiculada por laticínios,



cápsulas ou pó, entretanto as alterações significativas no IMC e massa gorda total somente foram observadas em estudos com intervenções veiculadas por meios não-lácteos. Diminuições significativas no peso total, IMC e CC foram obtidas em intervenções mono ou multiespécies, enquanto as diminuições na massa gorda total foram significantes em intervenções monoespécie.

Gráfico 1 - Relação entre os probióticos e os desfechos observados.



Fonte: Autores (2023).

Somente nas intervenções com doses de no mínimo 1×10^{10} UFC/dia por 8 semanas resultaram em diminuições em todos os parâmetros de adiposidade e os efeitos da intervenção no peso total e CC são diferentes de acordo com a presença ou ausência de intervenção dietética. Em estudos sem intervenções dietéticas ocorreram somente diminuições no peso total, diminuições no IMC somente ocorreram em estudos com intervenções dietéticas, e diminuições na massa gorda total e CC ocorreram de maneira significativa com ou sem intervenções dietéticas.

Possíveis mecanismos que relacionam a microbiota com a obesidade

Os mecanismos relacionados com as alterações na microbiota com a patogênese da obesidade ainda não são completamente elucidados. Todavia, sugere-se uma disfunção metabólica envolvendo a homeostase energética, síntese e armazenamento de ácidos graxos, sinalização da fome, assim como uma inflamação crônica de baixo grau, sistema imunológico e permeabilidade intestinal (PONTES *et al.*, 2021; CHENG *et al.*, 2022).

Evidências apontam que a microbiota pode induzir a adiposidade pelo estímulo direto da lipogênese hepática e o acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos através da proteína ligadora responsiva ao carboidrato (ChREBP) e da proteína 1 de ligação ao elemento de resposta a esterol (SREBP1), da acetil-coa carboxilase, da ácido graxo sintase e a supressão no fator adipocitário induzido pelo jejum (Fiaf) e proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e ativação da lipase lipoproteica, diminuindo a β -oxidação dos ácidos graxos e favorecendo de maneira multifatorial, o armazenamento de triglicérides sintetizados no fígado em adipócitos localizados no tecido adiposo (CLARKE *et al.*, 2012; KHAN *et al.*, 2016; LIZUKA *et al.*, 2020; PONTES *et al.*, 2021; EROGLU *et al.*, 2023).

Análises genéticas concluíram que a microbiota de indivíduos obesos apresenta uma maior quantidade de genes catabólicos, reforçando a hipótese que a mesma tem uma maior capacidade de extrair calorias dos polissacarídeos não digeríveis pelo trato gastrointestinal do hospedeiro, aumentando



a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato), sendo que tal fato pode ser confirmado pelas diferenças quantitativas desses ácidos graxos nas fezes e no plasma de indivíduos obesos e não obesos (WICIŃSKI *et al.*, 2020; BRETON; GALMICHE; DÉCHELOTTE; 2022).

Os AGCC apresentam efeitos moduladores metabólicos sistêmicos, como atividades anti-inflamatórias, imunorreguladoras, antiobesidade, antidiabetes, anticancerígenas, protetoras cardiovasculares, hepatoprotetoras e neuroprotetoras (XIONG *et al.*, 2022). Contudo, para exercerem grande parte dos benefícios é importante que tais compostos estejam presentes no plasma sanguíneo. Para que isso ocorra é importante a presença nos enterócitos dos transportadores intestinais de monocarboxilato 1 não acoplado ao sódio e acoplado ao sódio (MCT1 e SMCT1), para que possam ser absorvidos do lúmen intestinal ao plasma sanguíneo e terem efeito sistêmico, fato este que pode ser prejudicado pela inflamação local intestinal comum em obesos (BORTHAKUR *et al.*, 2010; KHAKOO *et al.*, 2022).

Venegas *et al.* (2019) verificaram os efeitos da inflamação local a nível intestinal e concluíram que o estado inflamatório influencia diretamente na expressão desses receptores nos tecidos. Quando presentes no plasma em concentrações adequadas, os AGCC são agonistas dos receptores de ácidos graxos livres no tecido intestinal, muscular, hepático, pancreático e adiposo branco.

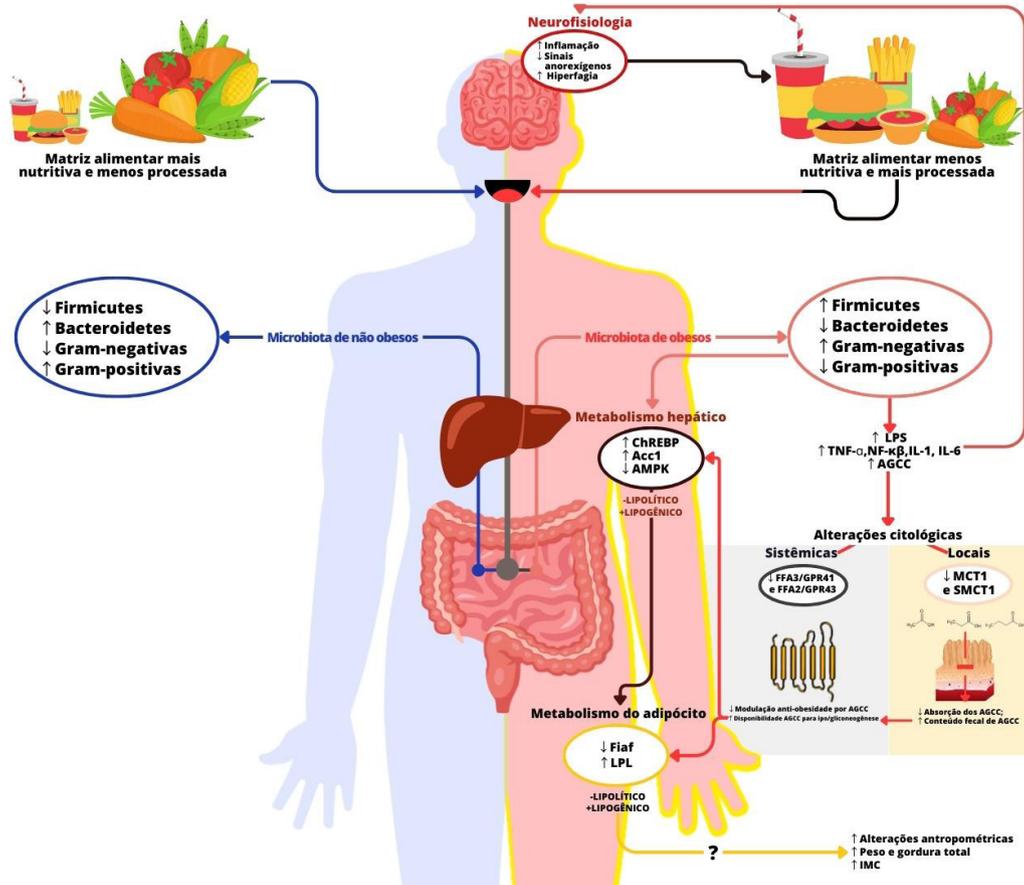
Em indivíduos não obesos, a ligação dos AGCC nestes receptores apresenta efeitos positivos na modulação da homeostase energética e metabólica. Contudo, infere-se que em obesos, a expressão dos transportadores intestinais de AGCC e a capacidade de ligação dos AGCC aos receptores de ácidos graxos livres e consequentes modulações metabólicas podem estar atenuadas/diminuídas pela maior translocação de LPS e a inflamação crônica de baixo grau. Tal fato promove a inibição das atividades antilipogênicas resultantes de ligação dos AGCC nos receptores FFA3 e FFA2, que aumentam a atividade lipogênica hepática nesses indivíduos (KIM; YAO; JU *et al.*, 2019; BRETON; GALMICHE; DÉCHELOTTE, 2022).

Os mecanismos discutidos sugerem que em obeso há a união dos quatro fatores: 1 – maior capacidade de extração calórica via produção aumentada de AGCC; 2 – capacidade prejudicada de absorção dos AGCC pela menor densidade de transportadores intestinais MCT1 e SMCT1; 3 – menor capacidade de agonismo dos AGCC plasmáticos nos receptores de ácidos graxos livres FFA3/GPR41 e FFA2/GPR43; e 4 – aumento da neuroinflamação e decorrente diminuição da sinalização anorexígenos que gera a hiperfagia, conforme demonstrado na Figura 1.

Tais fatores podem resultar em alterações significativas na ingestão dietética, assim como na homeostase energética e metabólica, uma vez que os AGCC plasmáticos ligados aos receptores exercem efeitos reguladores da expressão gênica, proporcionando adaptações celulares e metabólicas antiobesidade, anti-inflamatórias e antilipogênese. Contudo, quando o binômio ligante-receptor é prejudicado, os AGCC podem ser substrato para a lipogênese e gliconeogênese hepática, sendo estocados como ácidos graxos no fígado e nos tecidos adiposos (WICIŃSKI *et al.*, 2020; GANESAN; SUK, 2022; GANESAN *et al.*, 2022).



Figura 1 - Mudanças sugeridas na microbiota em indivíduos obesos e seus desfechos.



Fonte: Autores (2023).

Legenda: (↓) diminuição; (↑) aumento; (LPS) lipopolissacarídeos; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (NF- κβ) fator nuclear kappa β; (IL-1) interleucina 1; (IL-6) interleucina 6; (AGCC) ácidos graxos de cadeia curta; (FFA3/GPR41) receptor de ácidos graxos livres 3; (FFA2/GPR43) receptor de ácidos graxos livres 2; (MCT1) transportador intestinal de monocarboxilato 1 não acoplado ao sódio; (SMCT1) transportador intestinal de monocarboxilato 1 acoplado ao sódio; (ChREBP) proteína ligadora responsiva ao carboidrato; (Acc1) acetil-CoA carboxilase 1; (AMPK) proteína quinase ativada por AMP; (Fiaf) fator adiposo induzido por jejum; (LPL) lipase lipoproteica; (IMC) índice de massa corporal.

Probióticos como coadjuvantes para o tratamento da obesidade

Como demonstrado no quadro 1, sugere-se que a intervenção probiótica pode modificar a composição corporal, os parâmetros antropométricos e bioquímicos, para proporcionar possíveis melhorias na saúde de indivíduos com obesidade, mesmo na ausência de intervenção dietética.

O uso de probióticos e seus efeitos reguladores ascendentes nos receptores FFA3/GPR41 e FFA2/GPR43 já foi identificado (WANG *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2022), destacando esses efeitos com o uso de *Lactobacillus* e *Bifidobacterias*. O uso de *Lactobacillus plantarum* tem efeitos do fator de necrose alfa (TNF-α) e diminui a inflamação induzida pelo fator de transcrição nuclear kappa β (NF-κβ) impedindo seus efeitos inibitórios da expressão gênica dos transportadores de monocarboxilato 1 (MCT1) em modelos de células epiteliais intestinais de ratos (IEC)-6 e intestinais humanas (Caco-2) em modelos com o intestino irritável e cronicamente inflamado (BORTHAKUR *et al.*, 2010).

Kumar *et al.* (2015) verificaram que o tratamento com *Lactobacillus acidophilus* aumentou



significativamente a densidade de MCTI em células Caco-2, assim como a absorção de butirato. Existe uma relação positiva entre a administração de probióticos e a diminuição na inflamação intestinal, endotoxemia e melhora na integridade intestinal tanto em modelos animais, *in vitro* e em humanos com a presença ou ausência de patologias (BALLINI *et al.*, 2019; BJARNASON; SISSION; HAYEE, 2019; TAN *et al.*, 2021; KANG *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2022).

A intervenção com probióticos tem efeito positivo na modulação da obesidade (TOMÉ-CASTRO *et al.*, 2021), partindo da modulação da inflamação intestinal por meio do estabelecimento da microbiota transitória, podendo ser um tratamento coadjuvante acompanhada de hábitos alimentares e não alimentares favoráveis.

Conclusão

A melhora no estado de inflamação local a nível intestinal e a recuperação da integridade dos enterócitos tem um papel importante na modulação positiva da microbiota de obesos. A manutenção de uma microbiota saudável desempenha um papel fundamental na promoção da saúde, longevidade e composição corporal, sendo que tal fato pode ser alcançado por meio de hábitos alimentares que enfatizam o consumo adequado de prebióticos presentes nas fibras mais solúveis e menos solúveis encontradas em uma variedade de alimentos, incluindo hortaliças, frutas, leguminosas, cereais integrais, nozes e castanhas.

Os resultados discutidos neste trabalho oferecem uma perspectiva promissora para o uso das espécies probióticas como *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis* e *Bifidobacterium bifidum* nas doses adequadas mínimas de 1×10^{10} UFC/dia, e duração de 8-12 semanas que promovem melhora dos parâmetros antropométricos e bioquímicos alterados pela obesidade isolada ou em conjunto com outras patologias.

Assim, estudos futuros nessa área são essenciais para explorar as interações entre diferentes espécies da microbiota e alterações fisiológicas e metabólicas induzidas pelas mesmas, para identificar novas cepas de probióticos com benefícios específicos e desenvolver estratégias de intervenção probióticas e simbióticas personalizadas para otimizar a saúde por meio da modulação da microbiota intestinal.

Referências

- ABENAVOLI, L. *et al.* Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2690, 2019.
- AFSHIN, A. *et al.* Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.
- ÁLVAREZ-ARRAÑO, V.; MARTÍN-PELÁEZ, S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: a systematic review. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3627, 2021.
- ANG, Z.; DING, J. L. GPR41 and GPR43 in obesity and inflammation – protective or causative? **Frontiers in Immunology**, v. 7, 2016.
- BÄCKHED, F. *et al.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 3, p. 979-984, 2007.
- BAHADUR, T. *et al.* Toll like receptors (TLRs) in response to human gut microbiota of Indian obese and lean individuals. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 8, n. 5, p. 1567-1570, 2019.
- BALLINI, A. *et al.* Probiotics efficacy on oxidative stress values in inflammatory bowel disease: a randomized double-blinded placebo-controlled pilot study. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets**, v. 19, n. 3, p. 373-381, 2019.



- BARTOCHOWSKI, P. *et al.* Gut-kidney axis investigations in animal models of chronic kidney disease. **Toxins**, v. 14, n. 9, p. 626, 2022.
- BATISTA, P. *et al.* Kombucha: perceptions and future prospects. **Foods**, v. 11, n. 13, p. 1977, 2022.
- BENDOR, C. D. *et al.* Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 1, p. 79, 2020.
- BJARNASON, I.; SISSION, G.; HAYEE, B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. **Inflammopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 465-473, 2019.
- BORTHAKUR, A. *et al.* The probiotic *Lactobacillus plantarum* counteracts TNF- α -induced downregulation of SMCT1 expression and function. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 299, n. 4, p. 928-934, 2010.
- BRETON, J.; GALMICHE, M.; DÉCHELOTTE, P. Dysbiotic gut bacteria in obesity: an overview of the metabolic mechanisms and therapeutic perspectives of next-generation probiotics. **Microorganisms**, v. 10, n. 2, p. 452, 2022.
- CAMPANIELLO, D. *et al.* A narrative review on the use of probiotics in several diseases. Evidence and perspectives. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1209238, 2023.
- CHEN, Y.-Y. *et al.* Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 5, 2019.
- CHENG, Z. *et al.* The critical role of gut microbiota in obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1025706, 2022.
- CLARKE, S. F. *et al.* The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. **Gut Microbes**, v. 3, n. 3, p. 186-202, 2012.
- CORBIN, K. D. *et al.* Host-diet-gut microbiome interactions influence human energy balance: a randomized clinical trial. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 3161, 2023.
- CROVESY, L.; EL-BACHA, T.; ROSADO, E. L. Modulation of the gut microbiota by probiotics and synbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: a double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity. **Food & Function**, v. 12, n. 5, p. 2161-2170, 2021.
- DAVANI-DAVARI, D. *et al.* Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. **Foods**, v. 8, n. 3, p. 92, 2019.
- ECTON, K. E. *et al.* Toll-like receptor 4 deletion partially protects mice from high fat diet-induced arterial stiffness despite perturbation to the gut microbiota. **Frontiers in Microbiomes**, v. 2, 2023.
- EROGLU, N. *et al.* Role of ChREBP and SREBP-1c in gestational diabetes: two key players in glucose and lipid metabolism. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, v. 43, n. 4, p. 587-591, 2023.
- FURET, J.-P. *et al.* Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3049-3057, 2010.
- GANESAN, R. *et al.* Recent trends of microbiota-based microbial metabolites metabolism in liver disease. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 841281, 2022.



- GANESAN, R.; SUK, K. T. Therapeutic potential of human microbiome-based short-chain fatty acids and bile acids in liver disease. **Livers**, v. 2, n. 3, p. 139-145, 2022.
- GOMES, A. C.; HOFFMANN, C.; MOTA, J. F. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. **Gut Microbes**, v. 9, n. 4, p. 308-325, 2018.
- GUO, Y. *et al.* The gut-organ-axis concept: advances the application of gut-on-chip technology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 4089, 2023.
- HADI, A. *et al.* Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 47, p. 102216, 2019.
- HIBBERD, A. A. *et al.* Probiotic or symbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomized controlled trial of weight management in overweight adults. **Beneficial Microbes**, v. 10, n. 2, p. 121-135, 2019.
- IIZUKA, K.; TAKAO, K.; YABE, D. ChREBP-mediated regulation of lipid metabolism: involvement of the gut microbiota, liver, and adipose tissue. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 2020.
- JIA, X. *et al.* Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 634780, 2021.
- JIN, J. *et al.* Distinctive gut microbiota in patients with overweight and obesity with dyslipidemia and its responses to long-term orlistat and ezetimibe intervention: a randomized controlled open-label trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 732541, 2021.
- JUMPERTZ, R. *et al.* Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans¹²³. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 1, p. 58-65, 2011.
- KANAZAWA, A. *et al.* Effects of synbiotic supplementation on chronic inflammation and the gut microbiota in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. **Nutrients**, v. 13, n. 2, 2021.
- KANG, Y. *et al.* *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability. **Pharmacological Research**, v. 175, p. 106020, 2022.
- KHAKOO, N. S. *et al.* Impact of obesity on inflammatory bowel disease. **Current Gastroenterology Reports**, v. 24, n. 1, p. 26-36, 2022.
- KHALESI, S. *et al.* A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 1, p. 24-37, 2019.
- KHAN, M. J. *et al.* Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature. **Journal of Obesity**, v. 2016, p. 7353642, 2016.
- KIM, J. *et al.* *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Medicinal Food**, v. 21, n. 5, p. 454-461, 2018.
- KIM, K. N.; YAO, Y.; JU, S. Y. Short chain fatty acids and fecal microbiota abundance in humans with obesity: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2512, 2019.



- KOLIADA, A. *et al.* Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. **BMC Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 120, 2017.
- KOVACS, G. G. Are comorbidities compatible with a molecular pathological classification of neurodegenerative diseases? **Current Opinion in Neurology**, v. 32, n. 2, p. 279-291, 2019.
- KRUK, M. *et al.* Application of the "SCOBY" and Kombucha tea for the production of fermented milk drinks. **Microorganisms**, v. 9, n. 1, p. 123, 2021.
- KRUMBECK, J. A. *et al.* Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 121, 2018.
- KUMAR, A. *et al.* *Lactobacillus acidophilus* counteracts enteropathogenic *E. coli*-induced inhibition of butyrate uptake in intestinal epithelial cells. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 309, n. 7, p. 602-607, 2015.
- LAU, E. *et al.* The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity. **Nutrition & Metabolism**, v. 13, n. 1, p. 31, 2016.
- LEE, Y. R. *et al.* Prebiotic and anti-adipogenic effects of radish green polysaccharide. **Microorganisms**, v. 11, n. 7, p. 1862, 2023.
- LI, F. *et al.* Alterations to the gut microbiota and their correlation with inflammatory factors in chronic kidney disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, n. 9, p. 206, 2019.
- LIM, S. *et al.* Effect of *Lactobacillus sakei*, a probiotic derived from kimchi, on body fat in Koreans with obesity: a randomized controlled study. **Endocrinology and Metabolism**, v. 35, n. 2, p. 425-434, 2020.
- LIU, B.-N. *et al.* Gut microbiota in obesity. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 25, p. 3837-3850, 2021.
- LIU, Y.; WANG, J.; WU, C. Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, pre-biotics, and post-biotics. **Frontiers in Nutrition**, v. 3, n. 8, p. 634897, 2022.
- IIZUKA, K.; TAKAO, K.; YABE, D. ChREBP-mediated regulation of lipid metabolism: involvement of the gut microbiota, liver, and adipose tissue. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 587189, 2020.
- LÓPEZ-MORENO, A. *et al.* Probiotic strains and intervention total doses for modulating obesity-related microbiota dysbiosis: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1921, 2020.
- LUNDGREN, P.; THAISS, C. A. The microbiome-adipose tissue axis in systemic metabolism. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 318, n. 4, p. 717-724, 2020.
- MAGNE, F. *et al.* The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1474, 2020.
- OTHMAN, R. B. *et al.* A clinical trial about effects of prebiotic and probiotic supplementation on weight loss, psychological profile and metabolic parameters in obese subjects. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, v. 6, n. 2, p. e402, 2023.
- PARNELL, J.; REIMER, R. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. **Gut Microbes**, v. 3, n. 1, p. 29-34, 2012.
- PONTES, K. S. DA S. *et al.* Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers



in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 8, p. 4915-4931, 2021.

PRAMANIK, S. *et al.* A systematic review on selection characterization and implementation of probiotics in human health. **Food Science and Biotechnology**, v. 32, n. 4, p. 423-440, 2023.

RAHAYU, E. S. *et al.* Effect of probiotic *Lactobacillus plantarum* Dad-13 powder consumption on the gut microbiota and intestinal health of overweight adults. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 1, p. 107-128, 2021.

RINGØ, E. *et al.* Probiotics, lactic acid bacteria and bacilli: interesting supplementation for aquaculture. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 1, p. 116-136, 2020.

RINNINELLA, E. *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 2019.

RIVERA-PIZA, A.; LEE, S.-J. Effects of dietary fibers and prebiotics in adiposity regulation via modulation of gut microbiota. **Applied Biological Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 2, 2020.

ROGERO, M. M.; CALDER, P. C. Obesity, inflammation, Toll-Like Receptor 4 and fatty acids. **Nutrients**, v. 10, n. 4, p. 432, 2018.

SÁEZ-LARA, M. J. *et al.* Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, p. 928, 2016.

SCHOELER, M.; CAESAR, R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 4, p. 461-472, 2019.

SERGEEV, I. N. *et al.* Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 222, 2020.

STAVROPOULOU, E. *et al.* Focus on the gut-kidney axis in health and disease. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 620102, 2021.

SVEGLIATI-BARONI, G. *et al.* Gut-pancreas-liver axis as a target for treatment of NAFLD/NASH. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5820, 2020.

SWANSON, K. S. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 11, p. 687-701, 2020.

SZULIŃSKA, M. *et al.* Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical trial. **Nutrients**, v. 10, n. 6, p. 773, 2018a.

SZULIŃSKA, M. *et al.* Multispecies probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women-a 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1672, 2018b.

TAN, A. H. *et al.* Probiotics for constipation in parkinson disease. **Neurology**, v. 96, n. 5, p. e772-e782, 2021.

TOMÉ-CASTRO, X. M. *et al.* Probiotics as a therapeutic strategy in obesity and overweight: a systematic review. **Beneficial microbes**, v. 12, n. 1, p. 5-15, 2021.



- TÖRÖS, G. *et al.* Modulation of the gut microbiota with prebiotics and antimicrobial agents from *Pleurotus ostreatus* mushroom. **Foods**, v. 12, n. 10, p. 2010, 2023.
- VARGAS, B. K.; FABRICIO, M. F.; ZÁCHIA AYUB, M. A. Health effects and probiotic and prebiotic potential of Kombucha: A bibliometric and systematic review. **Food Bioscience**, v. 44, p. 101332, 2021.
- VENEGAS, D. P. *et al.* Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 10, p. 277, 2019.
- VINHA, L. I. L.; ALMEIDA, M. E. F.; BARAKAT, B.; SANTANA, B. F.; RIBEIRO, M. G. C.; PARUSSOLO, G. S. Disbiose intestinal em obesos: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e9712440980, 2023.
- WAGENAAR, C. A. *et al.* The effect of dietary interventions on chronic inflammatory diseases in relation to the microbiome: a systematic review. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3208, 2021.
- WANG, J. *et al.* Modulatory effect of *Lactobacillus acidophilus* KLDS 1.0738 on intestinal short-chain fatty acids metabolism and GPR41/43 expression in β -lactoglobulin-sensitized mice. **Microbiology and Immunology**, v. 63, n. 8, p. 303-315, 2019.
- WANG, S.; QIN, L. Homeostatic medicine: a strategy for exploring health and disease. **Current Medicine**, v. 1, n. 1, p. 16, 2022.
- WANG, X.; ZHANG, P.; ZHANG, X. Probiotics regulate gut microbiota: an effective method to improve immunity. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 6076, 2021.
- WANG, Y. *et al.* Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 125, p. 109914, 2020.
- WICIŃSKI, M. *et al.* Probiotics for the treatment of overweight and obesity in humans-a review of clinical trials. **Microorganisms**, v. 8, n. 8, p. 1148, 2020.
- WIEËRS, G. *et al.* How probiotics affect the microbiota. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 454, 2020.
- WU, D. *et al.* Cross-talk between gut microbiota and adipose tissues in obesity and related metabolic diseases. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 908868, 2022.
- XIONG, R.-G. *et al.* Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. **Foods**, v. 11, n. 18, p. 2863, 2022.
- YU, T. *et al.* New crosstalk between probiotics *Lactobacillus plantarum* and *Bacillus subtilis*. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 13151, 2019.
- ZAFAR, H.; SAIER, M. H. Gut Bacteroides species in health and disease. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1848158, 2021.
- ZHANG, D. *et al.* Short-chain fatty acids in diseases. **Cell Communication and Signaling**, v. 21, n. 1, p. 212, 2023.
- ZHANG, Z. *et al.* Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis. **European Journal of Immunology**, v. 52, n. 7, p. 1035-1046, 2022.