

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Estudo Genômico da Microbiota Intestinal: A Influência dos Probióticos e Estilo
de Vida Saudável na Saúde Metabólica de Indivíduos Com Obesidade**

Glauber Pimentel Florêncio

Uberlândia-MG

2023

GLAUBER PIMENTEL FLORÊNCIO

Estudo Genômico da Microbiota Intestinal: A Influência dos Probióticos e Estilo de Vida Saudável na Saúde Metabólica de Indivíduos Com Obesidade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Denise von Dolinger de Brito Röder

Co-orientadora: Dra Geórgia das Graças Penna

UBERLÂNDIA

2023

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F632 Florencio, Glauber Pimentel, 1975-
2023 Estudo Genômico da Microbiota Intestinal: A Influência dos Probióticos e Estilo de Vida Saudável na Saúde Metabólica de Indivíduos Com Obesidade [recurso eletrônico] : Microbiota Intestinal, Probióticos e Saúde Metabólica na Obesidade / Glauber Pimentel Florencio. - 2023.

Orientadora: Denise Von Dolinger de Brito Röder.
Coorientadora: Georgia das Graças Penna.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.521>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Röder, Denise Von Dolinger de Brito, 1976-, (Orient.). II. Penna, Georgia das Graças, 1978-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

FOLHA DE APROVAÇÃO

GLAUBER PIMENTEL FLORÊNCIO

Estudo Genômico da Microbiota Intestinal: A Influência dos Probióticos e Estilo de Vida Saudável na Saúde Metabólica de Indivíduos Com Obesidade

Presidente da banca: Profa Dra Denise Von Dolinger de Brito Röder

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular I. Profa Dra Lislei Jorge Patrizzi

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Titular II. Profa Dra Helisangela de Almeida Silva

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Suplente I. Prof Dr Geraldo Sadoyama Leal

Instituição: Universidade Federal de Catalão - GO

Suplente II. Prof Dr Reginaldo dos Santos Pedroso

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 10/PPCSA				
Data:	12.09.2023	Hora de início:	09:00h	Hora de encerramento:	12:00h
Matrícula do Discente:	12212CSD009				
Nome do Discente:	Glauber Pimentel Florêncio				
Título do Trabalho:	Estudo Genômico da Microbiota Intestinal: A Influência dos Probióticos e Estilo de Vida Saudável na Saúde Metabólica de Indivíduos Com Obesidade				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico das Doenças e Agravos à Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Lislei Jorge Patrizzi (UFTM), Helisangela de Almeida Silva (UFU) e Denise Von Dolinger de Brito Röder (UFU) orientadora do candidato.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por Denise Von Dolinger de Brito Roder, Professor(a) do Magistério Superior, em 12/09/2023, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Helisangela de Almeida Silva, Professor(a) do Magistério Superior, em 12/09/2023, às 11:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Lislei Jorge Patrizzi Martins, Usuário Externo, em 12/09/2023, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 4812587 e o código CRC B28B3E99.

A todos que acreditaram em mim, mesmo quando eu duvidei; esta obra é testemunha da força de sua fé e do poder do seu encorajamento.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha gratidão a Deus por sua constante determinação em me guiar até a realização do que estava predestinado

Aos meus pais, Zulmira e Francisco, por sempre me apoiarem, enfrentando o incerto e me proporcionando todas as oportunidades e preparo para meus estudos.

Aos meus preciosos filhos, Sofia e Vinícius, vocês são os milagres divinos em minha existência. O amor que sinto por vocês é profundo e infundo. Papai carrega vocês eternamente em seu coração

À minha irmã, Anna Thais, por sempre me acolher com seu carinho incondicional e sua incomparável empatia.

À minha Tia Heráclia, pelo estímulos contínuos para minha formação

À minha Orientadora, professora Dra Denise Von Dolinger, pela paciência, persistência, perseverança e disponibilidade única em todas as etapas e por ter me inspirado e confiado no meu potencial na realização deste trabalho

Aos meus pacientes que participaram deste estudo, vocês são a minha inspiração diária para meu aprimoramento pessoal e profissional

À Aline Guerra por todo o apoio junto aos pacientes e por sua dedicação e competência profissional.

À todos os colaboradores do Laboratório de Microbiologia do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

À minha banca avaliadora Profa Dra Lislei Jorge Patrizzi e Profa Dra Helisangela de Almeida Silva pela gentileza em aceitar fazer parte e toda a colaboração

À minha co orientadora, Ralciane de Paula Menezes, por todo o apoio em todas as etapas desta pesquisa

Ao professor Dr Geraldo Sadoyama Leal pelo suporte necessário para a escrita do artigo científico

À Tatiana Faleiro Lacerda, agradecimentos pela serenidade e equilíbrio que me transmitiu durante essa fase.

Resumo

A obesidade é uma doença metabólica complexa que tem se tornado uma epidemia global com consequências significativas para a saúde pública. Estudos têm demonstrado uma associação entre a disbiose da microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade. Uma das formas de se combater a disbiose é a mudança nos hábitos diários de vida. Além dos ajustes de hábitos positivos no estilo de vida, há um crescente corpo de evidências de que os probióticos melhoram, mantêm ou restauram a microbiota intestinal, abrindo assim a porta para manobras inovadoras direcionadas à arquitetura e diversidade da microbiota. O objetivo da presente pesquisa foi investigar se o tratamento com probióticos em conjunto com a adoção de hábitos de vida saudáveis podem influenciar a composição da microbiota intestinal e contribuir para a saúde metabólica de indivíduos com obesidade. Foi realizado um estudo prospectivo com 45 adultos com obesidade. Os participantes foram submetidos a orientações sobre hábitos saudáveis de vida, receberam um componente probiótico contendo diferentes cepas microbiológicas e foram acompanhados por 60 dias. Parâmetros clínicos, composição corporal, análise bioquímica e avaliação da microbiota intestinal foram realizados antes e após o tratamento. Após um período de 60 dias, foi observado que as cepas bacterianas do probiótico estavam integradas à microbiota intestinal dos pacientes. Além disso, os participantes demonstraram avanços na regularidade da atividade física, aprimoramento na qualidade do sono e controle mais efetivo da ansiedade. Também foram percebidas alterações positivas nos hábitos alimentares, como uma redução na ingestão de produtos industrializados e um aumento notável no consumo de água. Registrou-se uma redução no índice de massa corporal (IMC), nos níveis de glicose em jejum, insulina, HOMA-IR, colesterol LDL e triglicerídeos. Em contrapartida, houve um crescimento no nível de colesterol HDL, além de melhorias na regularidade das evacuações e consistência das fezes. A avaliação da microbiota intestinal indicou uma elevação na diversidade microbiana, bem como uma harmonia mais equilibrada entre os filos bacterianos Firmicutes e Bacteroidetes. As mudanças na composição da microbiota intestinal, nos hábitos alimentares, no aumento da atividade física, na redução da ansiedade e na qualidade do sono desempenharam um papel significativo na perda de peso e na otimização dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos em indivíduos obesos.

Palavras – chave: microbiota intestinal, probióticos, obesidade, estilo de vida, perda de peso

Abstract

Obesity is a complex metabolic disorder that has become a global epidemic with significant implications for public health. Studies have shown an association between dysbiosis of the gut microbiota and the development of obesity. One way to address dysbiosis is through changes in daily lifestyle habits. In addition to adopting positive lifestyle adjustments, there is a growing body of evidence that probiotics improve, maintain, or restore the gut microbiota, thereby opening the door to innovative strategies aimed at microbiota architecture and diversity. The objective of this research was to investigate whether the treatment with probiotics, in conjunction with the adoption of healthy lifestyle habits, can influence the composition of the intestinal microbiota and contribute to the metabolic health of individuals with obesity. A prospective study was conducted with 45 obese adults. Participants received guidance on healthy lifestyle habits, were administered a probiotic supplement containing various microbial strains, and were monitored for 60 days. Clinical parameters, body composition, biochemical analysis, and assessment of the gut microbiota were conducted before and after the treatment. After a 60-day period, it was observed that the bacterial strains from the probiotic had become integrated into the patients' gut microbiota. Furthermore, participants demonstrated improvements in the regularity of physical activity, sleep quality, and more effective anxiety control. Positive changes in dietary habits were also noted, including a reduction in the consumption of processed products and a noticeable increase in water intake. There were reductions in body mass index, fasting glucose levels, insulin, HOMA-IR, LDL cholesterol, and triglycerides. Conversely, there was an increase in HDL cholesterol levels, along with improvements in bowel movement regularity and stool consistency. Evaluation of the gut microbiota indicated an elevation in microbial diversity, as well as a more balanced harmony between the Firmicutes and Bacteroidetes bacterial phyla. Changes in gut microbiota composition, dietary habits, increased physical activity, reduced anxiety, and improved sleep quality played a significant role in weight loss and the optimization of physiological and biochemical parameters in obese individuals.

Keywords: gut microbiota, probiotics, obesity, lifestyle, weight loss

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

IMC	Índice de massa corporal
HOMA-IR	Homeostasis model assessment for insulin resistance
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
DII	Doença inflamatória intestinal
LPS	Lipopolissacarídeo
EROS	Espécies Reativas do Oxigênio
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
IPAQ	International physical activity questionnaire

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1	Análise da presença das espécies bacterianas contidas no probiótico antes e após o tratamento	Pág. 49
Figura 2	Análise das taxas referentes aos filos com relação ao período antes e depois do tratamento	Pág 50
Figura 3	Espécies bacterianas presentes no filo Firmicutes detectadas no período antes e após o tratamento	Pág 51
Figura 4	Espécies bacterianas presentes no filo Bacteroidetes detectadas no período antes e após o tratamento	Pág 52
Figura 5	Espécies bacterianas presentes nos filos Verrucomicrobia, Actinobacteria, Proteobacteria, Euryarchaeota, Tenericutes e Fusobacteria detectadas no período antes e após o tratamento	Pág 53
Tabela 1	Análise das variáveis de mudança de hábitos de vida	Pág 54
Tabela 2	Análise dos parâmetros fisiológicos dos pacientes antes e após o tratamento	Pág 55

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada no formato alternativo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, o qual permite que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigo científico.

A formatação e a estruturação do texto foram feitas de acordo com as recomendações do Programa de Pós-Graduação e a Normalização de Trabalhos Acadêmicos, disponíveis em www.bibliotecas.ufu.br/treinamentos (acesso em 02/08/2023).

O trabalho está organizado, portanto, nas seguintes seções: (1) Fundamentação teórica, que aborda o referencial teórico que norteou as hipóteses do presente trabalho; (2) Objetivos, em que são expostos os propósitos do estudo; (3) Manuscrito, com os resultados da pesquisa; (4) Considerações finais, que discorre sobre a síntese dos principais

Sumário

Fundamentação teórica	11
Objetivos:.....	22
Cópia do artigo que será enviado para publicação após a defesa	23
Considerações finais	56
Referencias	57

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A microbiota intestinal é uma comunidade altamente complexa e dinâmica de bactérias, fungos, vírus e arqueias que colonizam o intestino humano (ADAK, KHAN, 2019). Essa microbiota é adquirida logo no nascimento e continua a se desenvolver ao longo da vida, influenciada por fatores genéticos, exposição a microrganismos ambientais, dieta, uso de antibióticos, via de parto, localização geográfica, entre outros (GOMMA, 2020; CHATTOPADHYAY, MYTHILI, 2018). Eles desempenham um papel fundamental na digestão e absorção de nutrientes, auxiliando na quebra de alimentos complexos que o organismo humano não seria capaz de digerir por si só (QUAN et al., 2023; JUGE, 2022). Além disso, a microbiota intestinal está envolvida na produção de vitaminas essenciais, como a vitamina K e algumas vitaminas do complexo B (SALIM et al., 2023). O equilíbrio da microbiota é crucial para a manutenção da saúde do hospedeiro, e qualquer perturbação nessa comunidade pode levar ao desenvolvimento de doenças crônicas (COLELLA et al., 2023; SUZUKI et al., 2022).

Os métodos de análise da microbiota intestinal humana têm experimentado um avanço notável com a integração de tecnologias de sequenciamento de última geração. A utilização de técnicas como metagenômica shotgun e sequenciamento de RNA de 16S permite uma caracterização profunda e abrangente da composição microbiana (ABEVANOLI 2019). Combinado com a metabolômica e proteômica, esse paradigma multidisciplinar possibilita o mapeamento de redes metabólicas complexas, identificando não apenas os microrganismos presentes, mas também seus produtos metabólicos e funções. Essas abordagens integradas oferecem insights sobre a interação entre a microbiota intestinal e o hospedeiro humano, permitindo uma compreensão mais completa das suas implicações na saúde e doença. O cruzamento de informações entre genômica, metabolômica e proteômica abre novas fronteiras para diagnósticos personalizados e terapias direcionadas, tornando a análise da microbiota intestinal uma ferramenta poderosa na medicina de precisão (BRETON, 2022).

Os principais filos bacterianos presentes no intestino humano incluem o Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia, entre outros, das quais Bacteroidetes e Firmicutes compõem 90% das espécies de bactérias (AFZAAL, 2022). Cada filo possui várias espécies específicas que desempenham funções importantes no ecossistema intestinal (PROCHÁZKOVÁ et al., 2023).

O filo Firmicutes contém mais de 200 gêneros de bactérias, a maioria gram

positivas, estando principalmente representado pelos gêneros *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus* (DI PIERRO, 2023; ARUMUGAN, 2011). Possui tanto gêneros com atividade imunomodulatória benéfica, como também espécies relacionadas a indução da inflamação, que estão diretamente associadas a algumas doenças crônicas (LAKES et al., 2020). O principal modulador da microbiota intestinal é a alimentação, portanto, alimentos com elevados teores de gorduras saturadas e poli-insaturadas, pobre em nutrientes e fibras proporcionam um ambiente propício para ocorrência deste filo (NIE et al., 2020; HUR, LEE, 2015). O consumo de calorias em excesso leva à proliferação de Firmicutes, permitindo a extração e estocagem de nutrientes com maior eficiência, auxiliando no ganho de peso (HEISEN et al., 2016). Por outro lado, a ingestão de fibras, frutas e hortaliças, proporciona o aumento da produção de derivados da fermentação de carboidratos resultando em um ambiente desfavorável para elas (HADI et al., 2019). O filo Firmicutes é conhecido por sua capacidade de degradar carboidratos complexos, o que resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que são benéficos para a saúde intestinal. Os AGCC são produtos essenciais do metabolismo das bactérias benéficas da microbiota intestinal, desempenhando um papel crucial na regulação do peso corporal. Originados principalmente da fermentação de fibras alimentares não digeríveis pelas bactérias intestinais, a presença de alimentos ricos em fibras, como frutas, vegetais e grãos integrais, potencializa sua produção (MASOOD et al., 2019). Por outro lado, o aumento da abundância relativa de Firmicutes tem sido associado à obesidade e outras doenças metabólicas (FAN, PEDERSEN, 2021; MAZLOOM SIDDIQI, COVASA, 2019).

O filo Bacteroidetes é composto por bactérias, essencialmente gram negativas, especializadas em degradar polissacarídeos não digeríveis, contribuindo para a fermentação de fibras alimentares e a produção de AGCC (MITHIEUX, 2018). Tem capacidade de modular o sistema imune de forma benéfica. Uma maior proporção de Bacteroidetes tem sido associada a uma microbiota mais saudável. Dois gêneros bacterianos são prevalentes, *Bacteroides* e *Prevotella*, associados à manutenção da saúde intestinal e prevenção de doenças (MAGNE et al., 2020). A maior abundância de *Prevotella* é tradicionalmente associada ao maior consumo de carboidratos, fibras e açúcares simples, enquanto que a abundância de *Bacteroides* usualmente é associada a dietas ricas em proteínas e gorduras saturadas (LEO et al., 2021). As espécies do gênero *Bacteroides*, quando em desequilíbrio na microbiota intestinal, podem ser responsáveis por infecções significativas e podem estar associadas a doenças inflamatórias intestinais,

como a Doença de Crohn (PUSHPANATHAN et al., 2019).

Já o filo Proteobacteria abrange várias espécies patogênicas, mas também inclui algumas bactérias benéficas que podem ajudar na produção de vitaminas e na proteção contra invasores patogênicos. Apresenta uma proporção aproximada de até 5% do filo Proteobacteria (MITHIEUX, 2018). Sob um estado clínico saudável ou assintomático, o aumento da proporção do filo Proteobacteria no intestino humano pode ser uma resposta transitória a alterações de fatores externos, como a dieta e outras intervenções. Entretanto, um aumento crônico do filo Proteobacteria é indicativo de uma comunidade microbiana instável (KODAIRA et al., 2021). Dentro deste filo encontram-se indivíduos da família Enterobacteriaceae como a *Escherichia coli*, considerada uma bactéria comensal e a sua presença em indivíduos assintomáticos pode ser habitual, entretanto em altas proporções pode estar associada a alterações funcionais e Doença Inflamatória Intestinal (DII) (KANG et al., 2014).

O filo Actinobacteria inclui bactérias produtoras de enzimas importantes para a degradação de componentes da dieta, como a celulose, e também pode contribuir para a produção de AGCC. A microbiota intestinal de indivíduos adultos saudáveis apresenta uma proporção habitual de 2 a 14% de bactérias do gênero *Bifidobacterium* (JAMI et al., 2015). As bactérias do gênero *Bifidobacterium* possuem funções benéficas para a saúde devido aos seus vários efeitos, tais como a produção de vitaminas, a estimulação do sistema imunológico, a inibição de bactérias potencialmente patogênicas, a melhoria na digestão alimentar, manutenção da barreira intestinal, e defesa contra patógenos (LI et al., 2021).

O filo Verrucomicrobia é composto principalmente pela espécie *Akkermansia muciniphila*, que tem a capacidade de degradar a camada de muco intestinal e está associada a uma melhor saúde metabólica e intestinal (AGGARWAL, SUNDER, VERMA, 2022). A *A. muciniphila* tem sido objeto de grande interesse na comunidade científica devido às suas potenciais propriedades benéficas para a saúde (ROSHANRAVAN et al., 2023). Estudos têm associado a presença da *A. muciniphila* a benefícios metabólicos, incluindo a regulação do peso corporal e a melhoria da sensibilidade à insulina. Acredita-se que essa bactéria desempenhe um papel fundamental na manutenção da barreira intestinal, uma vez que se adere à camada de mucina do intestino, contribuindo para a integridade e função dessa barreira protetora (MA et al., 2023). Pesquisas têm demonstrado que a abundância da *A. muciniphila* está inversamente relacionada à obesidade. Em indivíduos obesos e com diabetes tipo 2, observou-se uma

diminuição na abundância dessa bactéria (COLELLA et al., 2023; CORB ARON et al., 2021; ZHANG et al., 2021,). A *A. muciniphila* demonstrou ter efeito sobre a diminuição do ganho de peso corporal, da circunferência do quadril, da ingestão calórica, do peso da gordura mesentérica, subcutânea, epididimal e total e também diminuição da eficiência energética (ABUQWIDER et al., 2021). Na modulação do apetite, a *A. muciniphila* atua elevando significativamente a expressão do gene GLP, responsável por aumentar a saciedade e lentificar o esvaziamento gástrico. O nível de peptídeo YY também é aumentado, inibindo o apetite e estimulando o gasto energético. Esses mecanismos reduzem o excesso de adiposidade e conseqüentemente o peso corporal (DEPOMMIER et al., 2019).

As pesquisas que correlacionam as doenças da modernidade com o equilíbrio da microbiota intestinal têm se mostrado cada vez mais promissoras e despertam um interesse crescente na comunidade científica e médica (ROWLAND et al., 2018). A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na saúde e no funcionamento do nosso organismo, e seu desequilíbrio, conhecido como disbiose intestinal, está sendo associado a diversas doenças (ROUXINOL-DIAS et al., 2016). A obesidade é uma doença metabólica complexa que tem se tornado uma epidemia global com conseqüências significativas para a saúde pública (MAIOLI et al., 2021). Está intimamente associada a uma série de doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, esteatose hepática, apneia obstrutiva do sono, distúrbios do humor e distúrbios musculoesqueléticos, além de certos tipos de câncer (KOBLYIAK et al., 2016). Seu surgimento é resultado da interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais, sendo influenciada por mudanças no estilo de vida moderno, como a alimentação inadequada, sedentarismo e estresse crônico. Um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade é o desequilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto energético (KOBLYIAC et al., 2018).

O crescente consumo de produtos industrializados e ultraprocessados tem gerado preocupações sobre os efeitos negativos desses alimentos na saúde humana (RAMOS, MARTÍN, 2020). Esses produtos são caracterizados por conterem altos teores de açúcares, gorduras trans, aditivos químicos e sódio, o que pode levar a mudanças significativas na composição da microbiota intestinal e afetar a homeostase metabólica do organismo (AOUN, DARWISH, HAMOD, 2020).

O elevado consumo de açúcares adicionados presentes em refrigerantes, doces e alimentos processados tem sido associado ao aumento da abundância de Firmicutes no

intestino, o que pode resultar na produção exacerbada de Espécies Reativas do Oxigênio (EROs) e consequente estado pró-inflamatório (ATAEY et al., 2021). Além disso, as gorduras trans e aditivos químicos presentes nesses alimentos têm sido relacionados ao crescimento de bactérias patogênicas, prejudicando a diversidade e estabilidade da microbiota intestinal (GARCIA KARINA, 2022; BOULANGÉ et al., 2016).

A ingestão compulsiva de produtos ultraprocessados pode ser atribuída, em parte, aos efeitos viciantes que alguns componentes desses alimentos têm no cérebro e no centro de recompensa alimentar (BRETON, GALMICHE, DECHELOTTE, 2022). Estudos sugerem que esses produtos podem desregular os mecanismos fisiológicos de saciedade e apetite, alterando a produção e sensibilidade de hormônios como a leptina e a grelina. Essa desregulação hormonal pode resultar em uma sensação reduzida de plenitude e no aumento da busca por alimentos palatáveis, ricos em açúcares e gorduras, contribuindo para um quadro de ingestão excessiva e desequilibrada (CHOOI, DING, MAGKOS, 2019).

O consumo crônico de produtos industrializados tem sido associado a alterações na proporção de bactérias benéficas e nocivas no intestino. Há evidências de que as relações entre dieta, inflamação, resistência à insulina e risco cardiometabólico são em parte mediadas pela composição de bactérias intestinais (MORAES et al., 2014). Especificamente, tem sido observada uma redução na abundância de Bacteroidetes e *A. muciniphila*, importantes para a manutenção da integridade da barreira intestinal e produção de substâncias com potencial anti-inflamatório (FITCH, BAYS, 2022). Por outro lado, o aumento da presença de Firmicutes pode levar à produção excessiva de EROs, promovendo um ambiente pró-inflamatório no intestino (MOHAJAN & MOHAJAN, 2023).

Os componentes nocivos presentes em produtos ultraprocessados podem ser absorvidos pelo intestino e entrar na circulação sanguínea, desencadeando uma resposta imune inflamatória em nível sistêmico. Isso pode levar a danos celulares e contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e inflamatórias intestinais (NARMAKI et al., 2022).

Estudos têm demonstrado uma associação entre a disbiose da microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade. A disbiose é um termo usado para descrever um desequilíbrio entre os microrganismos benéficos ou alteração na composição da microbiota intestinal (CHANG & LIN, 2016). Isso pode se manifestar de diversas maneiras: redução da diversidade microbiana, predomínio de espécies prejudiciais e

redução de espécies benéficas. Além disso, a disbiose pode influenciar a regulação do apetite e do metabolismo energético, tornando os indivíduos mais propensos a ganhar peso (PERNA et al., 2021; PARKAR, KALSBECK, 2019; PARK & BAE, 2015).

Uma das formas de se combater a disbiose que ocorre na obesidade é a mudança nos hábitos diários de vida. O estilo de vida saudável desempenha um papel fundamental na nossa saúde geral, e isso inclui o equilíbrio da microbiota intestinal (KERN et al., 2020). A atividade física, dependendo do tipo, da duração e da frequência de treinos, tem se mostrado como um importante modulador da microbiota intestinal, com evidências crescentes que sustentam sua capacidade de melhorar, manter e evoluir a composição e diversidade bacteriana no trato gastrointestinal (PERUMPAIL et al., 2019). A prática regular de exercícios moderados promove alterações benéficas na fisiologia do intestino, como a homeostase do fluxo sanguíneo e da motilidade intestinal, que favorecem o ambiente para o crescimento e sobrevivência de bactérias benéficas (QUIROGA et al., 2020). Além disso, a atividade física equilibrada tem sido associada à redução do estresse e da inflamação sistêmica, o que pode ter impacto positivo na modulação da microbiota intestinal, já que o estresse e a inflamação crônica são fatores que podem contribuir para a disbiose (SOHAIL et al., 2019). Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a atividade física pode afetar a microbiota intestinal ainda estão sendo investigados, mas estudos sugerem que o exercício pode promover a produção e liberação de metabólitos específicos, como os AGCC, que são produzidos pela fermentação de fibras pelas bactérias intestinais (STOJANOV, BERLEC, ŠTRUKELJ, 2020). Esses AGCC têm efeitos benéficos na saúde do intestino, incluindo o fortalecimento da barreira intestinal, a regulação da inflamação e a melhoria da absorção de nutrientes (SUZUKI et al., 2022). Além disso, a atividade física pode influenciar a liberação de hormônios e neurotransmissores, como as catecolaminas e a serotonina, que também podem afetar a composição e função da microbiota intestinal (SIVAMARUTHI et al., 2019).

Outro ponto importante é que a atividade física está intimamente relacionada com a dieta, e ambos os fatores podem interagir para modular a microbiota intestinal de forma sinérgica (AYA et al., 2021). A prática regular de exercícios pode aumentar o apetite e promover mudanças nas preferências alimentares, levando a uma maior ingestão de alimentos ricos em fibras e nutrientes que são benéficos para a saúde intestinal (SHIRVANI-RAD et al., 2021). Além disso, estudos têm mostrado que a combinação de exercícios com uma dieta equilibrada pode ter efeitos positivos na composição da microbiota, melhorando o perfil de bactérias benéficas e reduzindo a abundância de

bactérias associadas a doenças (HUGHES et al., 2023; KIM et al., 2019). Concluindo, todas as evidências apresentadas demonstram que a atividade física desempenha um papel protetor essencial contra a obesidade, modulando benéficamente a microbiota intestinal e interagindo de forma positiva com hábitos alimentares saudáveis.

De igual importância é a qualidade do sono, que tem sido cada vez mais reconhecida como um fator determinante na modulação da microbiota intestinal (ANDERSON et al., 2017). Estudos recentes têm demonstrado que um sono adequado está associado a uma maior diversidade bacteriana, a uma maior abundância de bactérias benéficas, como as produtoras de AGCC, e a uma menor presença de bactérias patogênicas (MOLLAYEVA et al., 2015). A fisiopatologia dessa relação reside na interação entre o sistema nervoso autônomo e o sistema imunológico durante o sono, que pode influenciar diretamente a composição da microbiota. Além disso, o ciclo circadiano tem sido identificado como um regulador fundamental na dinâmica da microbiota, e distúrbios do sono podem levar a uma disfunção nesse ciclo, afetando negativamente o equilíbrio da microbiota intestinal (PARKAR, KALSBECK, CHEESEMAN, 2019).

Durante o sono de qualidade, ocorrem importantes processos de regulação hormonal e imunológica, que podem ter impacto direto na microbiota intestinal. A liberação de hormônios como a melatonina e o cortisol, por exemplo, está associada ao controle do ciclo circadiano e do metabolismo energético, podendo influenciar a composição bacteriana no intestino (KUVAT, TANRIVERDI, ARMUTCU, 2020). A melatonina, conhecida como o hormônio do sono, tem sido estudada por sua capacidade de modular a resposta imune e reduzir a inflamação no intestino, o que pode contribuir para a manutenção da homeostase da microbiota (WANG et al., 2019). Além disso, a privação do sono tem sido associada a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, que podem afetar negativamente a integridade da barreira intestinal e favorecer a disbiose (SEN et al., 2021).

A relação bidirecional entre o sono e a microbiota intestinal é complexa e envolve diversos mecanismos ainda pouco compreendidos (BENEDICT et al., 2016). Estudos em modelos animais têm demonstrado que a manipulação do sono pode levar a alterações significativas na composição da microbiota, enquanto que a suplementação com probióticos pode melhorar a qualidade do sono em alguns indivíduos (VALENTINI et al., 2020). Essas descobertas indicam que a qualidade do sono pode ser um importante modulador da microbiota intestinal, e que intervenções terapêuticas para melhorar o sono podem ser estratégias eficazes para promover a saúde intestinal (KO et al., 2019). No

entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar os mecanismos específicos pelos quais o sono influencia a microbiota e como essas informações podem ser aplicadas no desenvolvimento de abordagens terapêuticas para prevenir e tratar doenças associadas à disbiose (KUVAT, TANRIVERDI, ARMUTCU., 2020). Concluindo, dada a conexão evidenciada entre sono e microbiota intestinal e sua influência em processos imunológicos, metabólicos e hormonais, reforça a hipótese de que a qualidade do sono pode desempenhar um papel crucial na predisposição ou proteção contra a obesidade. Estratégias que visam melhorar o padrão de sono podem, assim, representar um meio eficaz de prevenção e tratamento da obesidade, em conjunto com outras medidas de promoção da saúde intestinal.

A complexa interação entre hábitos de vida, regulação emocional e seu profundo impacto no delicado equilíbrio da microbiota intestinal destaca uma ligação crucial entre o bem-estar psicológico e as complexidades fisiológicas do ecossistema microbiano intestinal. O intestino é frequentemente chamado de "segundo cérebro" devido ao sistema nervoso entérico, uma rede complexa de neurônios presentes no trato gastrointestinal, que é capaz de funcionar de forma independente do cérebro, controlando várias funções do intestino, como a motilidade e a secreção de substâncias (SZULIŃSKA et al., 2018). Esse cenário complexo mediado por vias nervosas, hormonais e imunológicas (QUICHO, 2023) envolve interações entre o sistema nervoso central, o eixo intestino-cérebro e o microbioma intestinal, conhecido como o eixo intestino-cérebro-microbiota (REHMAN et al., 2023). A microbiota intestinal produz uma série de neurotransmissores e metabólitos que podem afetar o sistema nervoso central e o humor do indivíduo (SONG et al., 2020). Além disso, a inflamação sistêmica associada à disbiose pode afetar negativamente o funcionamento do sistema nervoso central, contribuindo para o desenvolvimento de transtornos de humor, como transtornos mentais como ansiedade e depressão. Da mesma forma, o cérebro também pode enviar sinais ao intestino, afetando sua função e a composição da microbiota (RAMOS, MARTÍN, 2020; HUR, LEE et al., 2015). Portanto, o intestino é considerado uma parte essencial do sistema nervoso do corpo e desempenha um papel importante não apenas na digestão, mas também na regulação do humor, das emoções e de outras funções cognitivas (KODAIRA et al., 2021). Além disso, a microbiota intestinal desempenha um papel crítico na regulação do sistema imunológico e na produção de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA), que são cruciais para a função cerebral e o equilíbrio emocional (DURANTI et al., 2017).

A disbiose intestinal pode levar à produção anormal de metabólitos bacterianos, como lipopolissacarídeos, que desencadeiam uma resposta inflamatória sistêmica, conhecida como inflamação de baixo grau, capaz de afetar o funcionamento do cérebro (CAI et al., 2023; FONTANÉ et al., 2018). O eixo intestino-cérebro-microbiota é uma via de comunicação bidirecional, na qual o cérebro e o intestino se comunicam constantemente por meio de sinais neurais, hormonais e imunológicos. Alterações na microbiota intestinal podem influenciar a função cerebral e vice-versa, em um ciclo de retroalimentação (REHMAN et al., 2023). A correlação entre ansiedade, depressão e maior ingestão alimentar está relacionada a diferentes mecanismos biológicos e psicológicos que podem levar a alterações no padrão de alimentação. Tanto a ansiedade quanto a depressão podem influenciar diretamente o comportamento alimentar, levando ao aumento da ingestão de alimentos, especialmente os ricos em açúcares e gorduras (COX, WEST, CRIPPS, 2015).

Em indivíduos com ansiedade, o ato de comer pode funcionar como uma forma de aliviar temporariamente o desconforto emocional, o que pode levar ao consumo excessivo de alimentos, principalmente os chamados "comfort foods" (alimentos reconfortantes), que geralmente são altamente calóricos e palatáveis. Além disso, a ansiedade pode levar a alterações na regulação hormonal, aumentando os níveis de cortisol, conhecido como o "hormônio do estresse", que também pode influenciar o apetite e levar a uma maior ingestão alimentar (ACHARYA et al., 2023).

Além dos ajustes de hábitos positivos no estilo de vida, há um crescente corpo de evidências de que os probióticos melhoram, mantêm ou restauram a microbiota intestinal, abrindo assim a porta para manobras inovadoras direcionadas à arquitetura e diversidade da microbiota (CERDÓ et al., 2019). Os probióticos são microrganismos vivos, como bactérias e leveduras, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Esses microrganismos têm sido amplamente estudados na medicina moderna devido às suas diversas finalidades terapêuticas (AGUILERA et al., 2022). Assim, a utilização estratégica de probióticos na abordagem da medicina moderna pode oferecer uma alternativa promissora e complementar no tratamento de patologias complexas como a obesidade e a depressão, com potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (BARENGOLTS, 2016).

Diversos mecanismos de ação estão envolvidos na atuação dos probióticos no organismo. Primeiramente, eles atuam na diminuição da inflamação, reduzindo a resposta inflamatória crônica associada à disbiose intestinal (BUI, WILLEM, 2021), podendo

reduzir a produção de citocinas inflamatórias e aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias (ARMET et al., 2022; ARORA, SINGH, SHARMA, 2013). Além disso, os probióticos são capazes de reduzir a abundância de patógenos oportunistas através da produção de bacteriocinas e de seus metabólitos prejudiciais (VALLIANOU et al., 2023).

Outro mecanismo importante é a ação dos probióticos na melhoria da barreira intestinal, reforçando as junções estreitas (tight junctions) e aumentando a produção de mucina, o que ajuda a proteger o intestino contra a invasão de patógenos e substâncias prejudiciais. Essa maior renovação de enterócitos também contribui para um ambiente mais saudável e funcional no intestino (WANG et al., 2019). Os probióticos também podem atuar em nível endócrino e neurológico, aumentando a produção de neuropeptídeos e peptídeos gastrointestinais, o que tem efeitos positivos no controle do apetite e da saciedade, auxiliando na redução do acúmulo de gordura e inflamação associada ao lipopolissacarídeo (LPS) presente na microbiota desequilibrada (WANG et al., 2023). Ainda mecanismos de ação dos probióticos incluem a melhoria da sensibilidade à insulina nos adipócitos e órgãos periféricos, o que pode ser benéfico para pacientes obesos com resistência à insulina. Além disso, os probióticos têm a capacidade de aumentar a proporção de bactérias produtoras de AGCC através da fermentação de fibras dietéticas, o que está associado a benefícios metabólicos, como a regulação do peso e melhoria da função intestinal (WICIŃSKI et al., 2020).

Uma das maneiras pelas quais essas cepas probióticas podem contribuir para a perda de peso é por meio da regulação do metabolismo energético (ACHARYA et al., 2023). Também, as cepas probióticas podem atuar na regulação da saciedade e do apetite (SIVAMARUTHI et al., 2019). As bactérias probióticas podem influenciar a produção de hormônios reguladores do apetite, como a grelina e a leptina, que desempenham um papel importante no controle da fome e da saciedade. Essas cepas probióticas podem aumentar a produção de peptídeos intestinais, como o GLP-1, que estão associados à sensação de saciedade e ao controle da ingestão de alimentos (SANKARARAMAN et al., 2023).

Essa proporção pode estar associada a um maior aproveitamento energético a partir dos alimentos ingeridos. A administração de probióticos, especialmente cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, tem mostrado resultados promissores na redução da gordura corporal e no controle do peso, possivelmente por meio de efeitos na regulação do metabolismo, saciedade e metabolização de gorduras (ATAEY et al., 2020). Nesse contexto, as cepas de bactérias probióticas, como *Bifidobacterium longum*,

Lacticaseibacillus casei, *Levilactobacillus brevis*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis* e *Streptococcus thermophilus*, têm sido alvo de interesse por seus potenciais efeitos no auxílio ao emagrecimento de indivíduos obesos (AGUILERA, 2022; CERDÓ, 2019; ASEMI et al., 2013).

A combinação de probióticos com práticas de vida saudáveis, incluindo atividade física consistente, ingestão correta de fibras, sono reparador, controle do estresse e dieta balanceada, tem se consolidado como uma poderosa tática para fortalecer a saúde intestinal. Esta combinação favorece o equilíbrio da microbiota, contribuindo no enfrentamento da obesidade e dos desafios decorrentes da disbiose intestinal (ABEVANOLI et al., 2019). Ao abordar a obesidade, é crucial adotar uma perspectiva integral, que não apenas contemple alterações no estilo de vida, mas também incorpore monitoramento médico e a introdução de métodos terapêuticos (VIJAY, VALDES, 2022). Esta perspectiva holística analisa o indivíduo em sua complexidade, desde análise genética de sua microbiota intestinal até seus padrões alimentares e ritmos de sono (ZHANG et al., 2018). Ao harmonizar todas estas estratégias, a abordagem no combate à obesidade torna-se mais eficiente e completa.

OBJETIVOS:

Geral

Investigar o efeito do uso de probióticos e hábitos de vida saudáveis na otimização da saúde do paciente obeso

Específicos:

1. Avaliar a diversidade qualitativa e quantitativa da microbiota intestinal
2. Analisar as condições de saúde através de exame clínico e laboratorial em pacientes adultos obesos
3. Comparar a composição da microbiota intestinal antes e após a orientação interprofissional sobre rotinas diárias positivas incluindo prática de atividade física, alimentação saudável, melhora da qualidade do sono e redução da ansiedade.

**CÓPIA DO ARTIGO QUE SERÁ ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO APÓS A
DEFESA**

RESEARCH ARTICLE

**Estudo Genômico da Microbiota Intestinal: A Influência dos Probióticos e Estilo
de Vida Saudável na Redução de Peso em Adultos Obesos**

Glauber Pimentel Florencio¹, Analicy Rodrigues Xavier¹, Ana Catarina de Castro Natal¹,
Geórgia das Graças Pena¹, Ralciane de Paula Menezes², Geraldo Sadoyama Leal³, Denise
Von Dolinger de Brito Röder^{4*}

1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

2 Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

3 Instituto de Biotecnologia, Universidade Federal de Catalão, Catalão, Goiás, Brasil

4 Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

***Corresponding author:**

E-mail: denise.roder@ufu.br

Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar se o tratamento com probióticos em conjunto com a adoção de hábitos de vida saudáveis podem influenciar a composição da microbiota intestinal e contribuir para a saúde metabólica de indivíduos com obesidade. Foi realizado um estudo prospectivo com 45 adultos com obesidade. Os participantes foram submetidos a orientações sobre hábitos saudáveis de vida, receberam um componente probiótico contendo diferentes cepas microbiológicas e foram acompanhados por 60 dias. Parâmetros clínicos, composição corporal, análise bioquímica e avaliação da microbiota intestinal foram realizados antes e após o tratamento. Após 60 dias, observou-se que as cepas bacterianas do probiótico estavam presentes na microbiota intestinal. Os participantes também apresentaram melhoria na atividade física, qualidade do sono, gerenciamento da ansiedade, assim como houve mudanças em alguns hábitos alimentares como redução no consumo de industrializados e aumento de ingestão de água significativos. Observou-se redução no IMC, nos níveis de glicose em jejum, de insulina, do HOMA-IR, do colesterol LDL e do triglicérides, além de aumento no HDL colesterol, melhora na frequência de evacuação e na consistência das fezes. A análise da microbiota intestinal revelou um aumento na diversidade microbiana e um melhor equilíbrio entre os filos bacterianos Firmicutes e Bacteroidetes. As mudanças relacionadas à melhoria da composição da microbiota intestinal, dos hábitos alimentares, aumento da atividade física, redução da ansiedade e melhor qualidade do sono contribuíram significativamente para a perda ponderal e melhoria dos parâmetros fisiológicos em indivíduos obesos.

Palavras – chave: microbiota intestinal, probióticos, obesidade, hábitos de vida, perda de peso

Introdução

A obesidade é uma epidemia global em ascensão [1], associada à uma ampla gama de doenças crônicas, como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, esteatose hepática, apneia obstrutiva do sono, distúrbios do humor e distúrbios musculoesqueléticos, além de certos tipos de câncer [2]. Essas comorbidades representam um desafio significativo para a saúde pública, com consequências negativas na qualidade de vida e na expectativa de vida dos indivíduos afetados [1].

Segundo a OMS, em 2016, 39% da população adulta global estava com sobrepeso [3,4] e 13% eram considerados obesos [4]. Entre 1980 e 2023, a prevalência da obesidade na população mundial triplicou [1]. No Brasil, a prevalência da obesidade na população adulta passou de 11,8% em 2006 para 22,4% em 2021, de acordo com a pesquisa Vigitel (Vigilância de doenças crônicas por inquérito telefônico) realizada pelo Ministério da Saúde [5].

A obesidade é caracterizada por um desequilíbrio energético resultante de vários fatores, como apetite desregulado e disfunção na sinalização de recompensa alimentar [1,6]. Essas alterações desencadeiam múltiplas mudanças biológicas, histológicas, imunológicas e metabólicas nos tecidos adiposo, hepático, muscular, cerebral e intestinal [4,7]. Tem sido observado que o microbioma intestinal, que consiste em trilhões de microrganismos, desempenha um papel importante na fisiologia do hospedeiro e está intimamente ligado à obesidade [3]. O microbioma intestinal interage de maneira complexa com o organismo, e um desequilíbrio nessa comunidade microbiana pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da obesidade [7].

Através de avançadas tecnologias ômicas, como a metagenômica, metatranscriptômica, metaproteômica e metabolômica, podemos analisar em detalhes essa interação entre o microbioma e o hospedeiro [3,4]. Estudos revelaram que indivíduos saudáveis apresentam uma maior diversidade bacteriana em comparação com aqueles com alta adiposidade, resistência à insulina e dislipidemia, características comuns em pacientes obesos [7,8]. Além disto, pacientes com obesidade exibem uma contagem reduzida de espécies bacterianas, indicando uma microbiota intestinal relativamente empobrecida [4,9]. Essa redução está associada a uma proporção menor de microrganismos do filo Bacteroidetes e níveis mais elevados do filo Firmicutes [4].

No entanto, a composição da microbiota intestinal pode ser influenciada por diversos fatores [10]. Hábitos alimentares saudáveis [11-14], estímulo à prática de atividade física moderada [14], cuidados na rotina do sono [13] e gerenciamento da

ansiedade [15] foram associadas a modificações benéficas na microbiota intestinal, contribuindo na redução do peso [16].

Estudos destacam o papel das bactérias intestinais na fisiopatologia da obesidade, principalmente através do envolvimento na inflamação de baixo grau associada levando a disbiose intestinal [4]. Esta ocorre quando a homeostase das bactérias intestinais é perturbada levando a alterações na composição, função e distribuição dos microrganismos no intestino, resultando em um estado que predispõe o surgimento de condições patogênicas intestinais [12].

No geral, esse desequilíbrio aumenta as espécies de Firmicutes, como *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides*, *Lactobacillus reuteri*, *Clostridium histolyticum* e *Staphylococcus aureus* [3,4]. Por outro lado, há relatos de redução significativa na abundância relativa de vários membros do filo Bacteroidetes, como (*Prevotella* e *Alistipes*) além de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lacticaseibacillus paracasei*, *Lacticaseibacillus rhamnosus* e filo Verrucomicrobia (*Akkermansia muciniphila*) [17, 18].

Além dos ajustes de hábitos positivos no estilo de vida, há um crescente corpo de evidências de que os probióticos melhoram, mantêm ou restauram a microbiota intestinal, abrindo assim a porta para manobras inovadoras direcionadas à arquitetura e diversidade da microbiota [3]. Pesquisas demonstram que diversos probióticos, utilizados sozinhos ou em combinações simbióticas, podem exercer efeitos antiobesidade por meio de mecanismos específicos de espécies e cepas, como modulação da microbiota intestinal, maior saciedade, menor resistência à insulina [4,19,20,21].

Os probióticos atuam através de três principais mecanismos de ação no tratamento da obesidade: efeitos antagônicos no crescimento de microrganismos patogênicos e adesão competitiva à mucosa e ao epitélio intestinal (atividade antimicrobiana), aumento da produção da camada de muco intestinal e redução da permeabilidade intestinal (função de barreira) e modulação do sistema imunológico gastrointestinal (imunomodulação) [22].

As cepas de bactérias probióticas *Bifidobacterium longum*, *Lacticaseibacillus casei*, *Levilactobacillus brevis*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis* e *Streptococcus thermophilus* podem desempenhar um papel no auxílio ao emagrecimento de indivíduos obesos por meio de diversos mecanismos de ação [3, 4, 9, 12, 18, 19, 20, 22]. Essas cepas podem modular o metabolismo das gorduras, otimizando sua quebra, com redução da absorção no intestino,

impedindo que sejam armazenadas no tecido adiposo promovendo sua utilização como fonte de energia [17,23]. Outra ação de destaque é a capacidade de regular a resposta inflamatória no intestino, diminuindo a inflamação de baixo grau associada à obesidade, o que pode ter um impacto positivo no metabolismo e na regulação do peso corporal [24]. Além disso, as cepas probióticas podem afetar os sinais de saciedade e apetite, modulando a produção de hormônios relacionados à fome, como a grelina, promovendo uma maior sensação de plenitude. Assim, estes mecanismos podem ajudar a reduzir o desejo por alimentos calóricos e pouco saudáveis [25].

Embora existam dados indicando que os probióticos possam desempenhar um papel no tratamento da obesidade, é importante ressaltar a necessidade de pesquisas mais sólidas e abrangentes para avaliar de forma conclusiva sua eficácia, em especial a sua ação somada a hábitos de vida saudáveis. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar se o tratamento com probióticos em conjunto com a adoção de hábitos de vida saudáveis podem influenciar a composição da microbiota intestinal e contribuir para a saúde metabólica de indivíduos com obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo prospectivo do tipo antes e depois com pacientes atendidos em uma Clínica de atendimento primário à saúde em Uberlândia no Estado de Minas Gerais, Brasil, de outubro de 2022 a abril de 2023. Inicialmente, 107 pacientes foram convidados a participar. Desses, 45 pacientes obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) com idade de 18 anos ou mais foram incluídos. No entanto, 62 pacientes foram excluídos devido aos seguintes critérios: uso de probióticos nos últimos 90 dias, uso de medicamentos de uso contínuo nos últimos 30 dias, de antibióticos nos últimos 15 dias, presença de evidências clínicas de doenças intestinais, doenças graves como cardiopatia, nefropatia, doença hepática crônica, imunodeficiências, neuropatia crônica ou hospitalização nos últimos dois meses.

Quarenta e cinco pacientes foram recrutados em sua primeira visita à clínica (T0). Durante a consulta com o médico, os pacientes receberam orientações quanto à importância da prática de atividade física, recomendações de higiene do sono e do gerenciamento da ansiedade. Os pacientes não foram estimulados a modificar seu padrão alimentar, entretanto, foram dadas orientações para ter uma alimentação saudável especialmente no sentido de evitar os produtos industrializados, processados e ultra

processados, aumento da ingestão de água e consumo de fibras e evitar a ingestão de refrigerantes seguindo os critérios do Guia alimentar para a população brasileira. Além dessas orientações, os pacientes fizeram o uso de um componente probiótico, sendo uma cápsula contendo a associação das seguintes cepas bacterianas: *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Levilactobacillus brevis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis* e *Streptococcus thermophilus* (1 cápsula – 10^9 UFC/cápsula/dia) com duração de 60 dias. Os probióticos foram produzidos pela empresa Nutramedic – AGA e AGA comercial EIRELI, Brasil. Os pacientes foram acompanhados por telefonemas regulares quanto à prática de hábitos saudáveis de vida, além de receberem orientações e estímulos semanais via aplicativo multiplataforma de serviço de mensagem instantânea para smartphone. Todos foram reavaliados após 60 dias (T1).

Variáveis antropométricas e de composição corporal e parâmetros bioquímicos

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado usando o peso corporal e a altura medidos com os pés descalços e com roupas mínimas de acordo com a definição e classificação da Organização Mundial da Saúde [26]. Parâmetros de composição corporal (massa e percentual de gordura corporal e massa magra) foram adquiridos pela balança de bioimpedância Inbody 120 (Coréia do Sul).

Uma avaliação bioquímica através de exame de sangue com jejum de 12 horas foi realizada em T0 e T1, incluindo: glicemia de jejum, HbA1C, insulina, índice HOMA-IR, colesterol HDL, LDL e triglicerídeos. Estas análises foram realizadas em um laboratório médico certificado (Sabin, Uberlândia – Minas Gerais, Brasil).

Forma e consistência das fezes

Foi analisada a forma das fezes segundo a escala de Bristol [27].

Hábitos de vida

Todos os pacientes se beneficiaram de uma entrevista incluindo pesquisa do padrão alimentar utilizando o questionário ELSA Brasil, [28] (para verificar o padrão alimentar e em especial no que se refere à ingestão de fibras, água, alimentos industrializados e refrigerante), questionário de ansiedade (Hamilton) [29], questionário de sono (“Pittsburgh Sleep Quality Index”- PSQI) [30], questionário internacional de atividade física (IPAQ) [31]. Estes questionários foram aplicados em T0 e T1.

Análise da Microbiota Intestinal

Análise metagenômica por sequenciamento do DNA

O DNA de amostras de fezes foi isolado conforme descrito por HEISEN (2016) [32]. Para a análise completa do metagenoma, foi utilizado o sequenciamento *shotgun* do DNA das fezes para avaliar a taxonomia da microbiota intestinal. A qualidade e a quantidade de amostras de DNA foram verificadas usando Nanodrop Photometer 2000 (Thermo Scientific), o DNA foi sequenciado em um Illumina HiSeq 2500 Sequencer. As amostras (50 ng conforme quantificado por Qbit) foram processadas com o 'Nextera-DNA-Sample-Preparation Kit' Illumina de acordo com o protocolo do fabricante. O sequenciamento foi feito com 2x100 nucleotídeos (sequenciamento pareado) em 8 pistas com 300 GB de dados brutos. Em média, o sequenciamento atingiu 2,1 GB/amostra. As amostras foram sequenciadas com uma profundidade de sequenciamento de 10,9 milhões de leituras por arquivo de sequenciamento paired-end (s = 6,3 milhões).

Análise por bioinformática de dados de sequenciamento

Sequências brutas obtidas das amostras metagenômicas de 45 pacientes foram submetidos a uma verificação de qualidade usando o Software FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>). Verificação de qualidade compreendendo por qualidade de sequência de base, por pontuações de qualidade de sequência, por conteúdo de sequência de base, por conteúdo GC de sequência, conteúdo por base N, distribuição de comprimento de sequência, duplicação de sequência níveis, conteúdo kmer e sequências super-representadas. Todas as amostras apresentaram valores satisfatórios para cada parâmetro testado. Em seguida, as sequências foram processadas usando PRINSEQ para remoção leituras de baixa qualidade, corte de poli-Ns e caudas A/T. Cada amostra foi submetida a um Análise BLASTX usando uma ferramenta desenvolvida internamente (MALT <http://ab.inf.uni-tuebingen.de/software/malt/>) contra o banco de dados NCBI-NR com um e-valor máximo permitido de 1,0. Os arquivos BLASTX foram importados para o MEGAN5 (<http://ab.inf.uni-tuebingen.de/software/megan5/>). O MEGAN5 realiza o agrupamento das leituras em categorias taxonômicas e funcionais com base nos sucessos do BLASTX. A pontuação mínima de bits utilizada para a análise foi 50 e um mínimo de suporte de 50 leituras para cada categoria taxonômica foi usado para o algoritmo LCA. Em última análise, as leituras foram atribuídas a uma categoria taxonômica e funcional. Em média, cerca de 50% das leituras em cada amostra foram atribuídas a alguma categoria, 79% delas até o nível de gêneros e cerca de 61% ao nível de espécies. As amostras foram normalizadas umas em relação às outras. A anotação funcional dos reads foi feita com base na biblioteca KEGG (Kyoto Encyclopedia for Genes e Genomas, <http://www.genome.jp/kegg/>).

Análise estatística

Foi calculado uma amostra pareada de $n=45$ com poder do estudo de 81,35% (0,8135), tamanho de efeito de 0,38 e $\alpha=0,05$. O cálculo foi realizado no Software G-power 3.1.9.7.

Foi realizada a análise estatística descritiva e inferencial. A análise descritiva foi realizada por meio frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Já variáveis quantitativas foram analisadas por meio de suas médias e desvio padrão.

Na análise inferencial, foi realizado, para as variáveis quantitativas (discretas e contínuas), inicialmente, o teste de normalidade KS e SW. Sendo, posteriormente realizado o teste t de Student para amostras pareadas. Para variáveis qualitativas foram realizados os testes de McNemar para variáveis nominais e o teste de Wilcoxon para variáveis ordinais. A força de associação entre as variáveis qualitativas foi avaliada pelo cálculo da razão de chance ou *odds ratio* acompanhado do respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Para se determinar diferenças estatisticamente significantes foram utilizado um valor de $p<0,05$. As análises foram realizadas no Software IBM SPSS, versão 25.0.

Aspectos éticos

A proposta de estudo foi encaminhada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia - CAAE n 49391221.8.0000.5152, número do Parecer: 5.003.231. Todos os sujeitos deram seu consentimento para participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Dos 45 pacientes incluídos no estudo, 30 (66,7%) eram do sexo feminino. Comparada à população geral, a maioria dos participantes incluídos no estudo apresentaram um nível socio econômico mais elevado. A faixa etária do grupo variou entre 26 e 52 anos.

A tabela 1 apresenta as características da população de estudo com relação aos hábitos de vida nos tempos T0 e T1. Após o período de 60 dias, o percentual de participantes classificados como muito ativo aumentou de 17,8% para 75,6% (OR=14,29; $p<0,001$), assim como houve uma redução significativa nos percentuais de participantes

classificados como sedentário de 44,4% para 6,7% (OR=0,09; $p<0,001$). Verificou-se um aumento dos pacientes que não apresentaram ansiedade após o tratamento (OR= 55,00; $p<0,001$), assim como houve uma redução significativa de pacientes com ansiedade grave (OR=0,04; $p<0,001$). Os participantes indicaram uma significativa melhoria na qualidade do sono, evidenciada pela redução na pontuação média do PSQI (OR=14,39; $p < 0,001$). Em relação ao consumo de alimentos ricos em fibra, não houve alteração significativa ($p=0,15$), com consumo acima de 85% por parte dos pacientes, antes e após o tratamento, pois a grande maioria já consumia. No que diz respeito à ingestão de água, verificou-se um aumento significativo na quantidade de água consumida diariamente pelos participantes após o tratamento. (OR=10,72; $p<0,001$). Quanto à ingestão de refrigerantes, houve um aumento de pacientes que deixaram de ingerir esse tipo de bebida (OR=5,50; $p<0,001$). Quanto ao consumo de produtos industrializados, observou-se uma redução significativa na frequência de consumo desses alimentos pós-tratamento (OR=41,00; $p<0,001$) (Tabela 1). Ressalta-se que não houve alteração no padrão alimentar dos pacientes.

Após o período de 60 dias, observou-se uma melhoria significativa em diversos parâmetros fisiológicos (Tabela 2). Observou-se uma redução média de 6,04 kg de peso corporal ($p < 0,001$) e de 6,29 kg de massa gorda ($p < 0,001$). O IMC médio reduziu em 1,1 kg/m² ($p = 0,003$). Os níveis de glicose em jejum e hemoglobina glicada apresentaram uma redução média de 8,33 mg/dL e 0,15% ($p < 0,001$). Os níveis de insulina (μ UI/mL) reduziram em média 5,5 ($p<0,001$). O índice HOMA-IR, apresentou uma redução média de 0,99 ($p=0,002$). Além disso, foi observado uma melhora no perfil lipídico com aumento médio significativo no HDL colesterol de 8,4 mg/dL ($p < 0,001$), uma redução média no LDL colesterol de 25,69 mg/dL ($p < 0,001$) e os níveis de triglicerídeos também diminuíram em 67,45 mg/dL ($p < 0,001$). Com relação à frequência de evacuação dos participantes, verificou-se um aumento de 44,4% no número de participantes que passaram a evacuar diariamente (OR=9,14; $p<0,001$). Quanto à consistência das fezes, avaliada pela Escala de Bristol, houve um aumento de 55.3% no percentual de pacientes com fezes classificadas como tipo 3 e tipo 4, em comparação com os demais tipos (OR=10,81; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Os resultados deste estudo revelaram alterações significativas na composição da microbiota intestinal em pacientes com obesidade após 60 dias de tratamento. Todas as espécies de probióticos utilizadas no tratamento foram detectadas na microbiota intestinal dos pacientes incluídos no estudo (Figura 1). As taxas referentes aos filos com relação ao

período antes e depois do tratamento estão demonstradas na figura 2. Não houve variação significativa no equilíbrio entre os filos. Foi observado um aumento estatisticamente significativo na diversidade dos filos ($p < 0,001$). Apresentaram redução média os filos Proteobacteria ($p < 0,001$) e Euryarchaeota ($p < 0,001$). Não foi verificado diferença significativa na presença do filo firmicutes nos períodos pré e pós-tratamento. Os demais filos apresentaram aumento significativo de sua presença na microbiota intestinal ($p < 0,001$): Fusobacteria, Tenericutes, Verrucomicrobia, Actinobacteria e Bacteroidetes.

Quanto às espécies bacterianas, várias apresentaram, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) quando comparado antes e após o período de 60 dias de tratamento. No filo Firmicutes verificou-se presença reduzida para *Ruminococcus gnavus*, *Oribacterium sinus*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Limosilactobacillus ingluviei*, *Limosilactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Eubacterium coprostanoligenes* e *Dorea longicatena*. E houve um aumento expressivo em diversas outras espécies bacterianas (Figura 3). No filo Bacteroidetes (Figura 4), além de haver um aumento expressivo na diversidade, houve um aumento significativo da *Prevotella copri*, *Alistipes putredini* e uma redução de *Alistipes obesi*. Com relação aos demais filos detectados, verifica-se uma redução da presença na microbiota intestinal para as espécies: *Methanobrevibacter smithii* (filo Euryarchaeota), *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Desulfovibrio piger*, *Bilophila wasworthia*, *Parasutterella excrementihominis* e *Citrobacter freundii* (filo Proteobacteria) (Figura 5).

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo realizado envolvendo o uso combinado de probiótico multiespécies e mudanças de hábitos de vida, com análise da microbiota intestinal, objetivando a melhoria da microbiota intestinal e de diversos parâmetros clínicos e de saúde, com ênfase na perda de peso. A pesquisa envolveu 45 pacientes com obesidade durante um período de 60 dias e apresentou resultados promissores. Estudos anteriores indicaram que a introdução de probióticos pode influenciar positivamente na composição bacteriana, resultando em efeitos benéficos para a saúde de pacientes com obesidade [15,33,34]. Uma das possíveis explicações para esses efeitos está relacionada ao aumento das bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), bem como à redução da abundância de produtores de lipopolissacarídeos (LPS) [7,35,36]. Essas alterações na microbiota intestinal têm sido associadas à redução da inflamação tecidual e orgânica

induzida pelo LPS. Além disso, os probióticos podem desempenhar um papel na redução de patógenos oportunistas e seus metabólitos prejudiciais, como a trimetilamina, LPS e indol [22]. No estudo de Narmaki et al., 2022, [37] foi observado que os probióticos podem reduzir o acúmulo de gordura, diminuir os níveis de inflamação e melhorar a sensibilidade à insulina. Esses benefícios metabólicos têm sido associados ao aumento dos neuropeptídeos e peptídeos gastrointestinais, bem como ao aumento da abundância de diversas bactérias benéficas [17,38]. Entretanto, outros estudos não evidenciaram melhora na perda de peso quando usado apenas o probiótico [12,39,40]. Por isso, este estudo vem trazer o efeito combinado do probiótico com hábitos de vida saudáveis.

Houve um aumento significativo no padrão de atividade física, com uma elevação expressiva no número de participantes classificados como "muito ativos". Assim, esses dados sugerem que as orientações fornecidas durante o tratamento foram eficazes em promover a adoção de um estilo de vida mais ativo e saudável. A atividade física regular está associada a uma série de benefícios à saúde, incluindo a otimização da perda do peso corporal, melhoria da saúde cardiovascular, controle glicêmico e bem-estar mental [41]. Estudos têm sido evidenciado que o exercício físico pode promover alterações benéficas na microbiota, aumentando a abundância de bactérias associadas à saúde e reduzindo a presença de microrganismos prejudiciais [14,42]. A atividade física regular está associada a um aumento na produção de AGCC pelos microrganismos intestinais, como o butirato, que desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde intestinal [43]. Esses ácidos graxos têm efeitos anti-inflamatórios e podem fortalecer a integridade da barreira intestinal, reduzindo a permeabilidade e a inflamação [14]. O exercício físico pode influenciar a produção de hormônios e neurotransmissores que podem afetar indiretamente a microbiota intestinal [44]. Além de modular a produção de substâncias como o GABA (ácido gama-aminobutírico) e a serotonina, que podem influenciar a composição e a função da microbiota, sendo de grande importância na homeostase do eixo microbioma-intestino-cérebro [45].

No presente estudo, a análise do grau de ansiedade utilizando a Escala de Ansiedade de Hamilton [28] revelou melhorias significativas e importantes correlações com a melhoria da microbiota intestinal em pacientes obesos. Observou-se nesta investigação uma redução significativa da ansiedade com o impacto positivo do tratamento com probióticos e mudanças de hábitos de vida, como prática de meditação, yoga, respiração profunda, na redução dos níveis de ansiedade. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que mostraram uma correlação entre a saúde

intestinal e a saúde mental, destacando a importância da microbiota intestinal na regulação do humor e do bem-estar emocional [46,47,48].

A relação entre ansiedade e microbiota intestinal tem sido objeto de interesse crescente na literatura científica. Cai e colaboradores (2023), demonstraram uma comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, conhecida como eixo intestino-cérebro, que envolve a interação complexa entre o sistema nervoso central, o sistema imunológico e a microbiota intestinal [49]. Alterações na microbiota intestinal têm sido associadas a distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo ansiedade. Uma microbiota intestinal equilibrada é fundamental para a produção adequada de neurotransmissores benéficos, como o GABA e a serotonina, que desempenham um papel crucial na regulação do humor e do bem-estar emocional [15]. A microbiota intestinal também é responsável pela síntese de vitaminas essenciais para o humor, como a vitamina B12 e o folato [13]. Portanto, um desequilíbrio na microbiota intestinal pode levar a alterações na produção desses neurotransmissores e vitaminas, impactando negativamente o humor e a saúde emocional [23]. O uso de probióticos tem sido sugerido como uma estratégia terapêutica para criar um ambiente intestinal equilibrado para produção dessas substâncias essenciais na saúde mental [50].

A melhoria na qualidade do sono também é um aspecto relevante desse estudo. A redução na pontuação média do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh [29], indica uma melhoria geral na qualidade do sono dos participantes. A qualidade do sono adequada é essencial para a saúde e o bem-estar, e distúrbios do sono estão associados a uma variedade de problemas de saúde, incluindo doenças cardiovasculares, obesidade e comprometimento cognitivo [51,52]. A melhoria significativa na qualidade do sono observada no estudo pode estar relacionada à influência da microbiota intestinal na produção e regulação de hormônio e neurotransmissores envolvidos no sono, como a melatonina, o GABA e o 5-HTP (5-hidroxitriptofano), assim como já foi demonstrado em outras pesquisas [53-55]. Alguns microrganismos intestinais são capazes de sintetizar a melatonina a partir do triptofano, um aminoácido essencial presente na dieta. Portanto, um microbioma intestinal saudável e diversificado pode contribuir para uma produção adequada de melatonina, promovendo um sono de qualidade [56-58].

Em se tratando de alimentação, foi observado um aumento significativo na ingestão diária de água após o tratamento. A adequada hidratação é fundamental para o funcionamento adequado do organismo, incluindo a saúde gastrointestinal e a composição da microbiota intestinal [16, 59-61]. Adicionalmente, nesta pesquisa observou-se uma

redução significativa na frequência de consumo de produtos industrializados após o tratamento. Essa mudança é positiva, uma vez que os alimentos industrializados geralmente são ricos em gorduras saturadas, açúcares e aditivos, e seu consumo excessivo está associado a um maior risco de disbiose intestinal que é associada a obesidade, doenças cardiovasculares e outras condições crônicas [10,62]. Interessantemente, neste estudo, os indivíduos que faziam o uso de alimentos processados ou ultra processados tinham um nível aumentado de Proteobactérias [63-66]. Além disso, a ingestão regular de alimentos processados está associada a um aumento na permeabilidade intestinal, resultando em uma condição conhecida como "vazamento intestinal" [23,67,68].

Os resultados obtidos nesta série demonstraram melhorias significativas em relação ao índice de massa corporal (IMC), controle glicêmico, perfil lipídico. A redução no IMC pode estar diretamente relacionada às mudanças de hábitos e à melhoria da microbiota intestinal proporcionada pelos probióticos [9,69]. Além disso, foram observadas melhorias no controle glicêmico, com reduções nos níveis de glicose em jejum, hemoglobina glicada, insulina e índice HOMA-IR sugerindo uma melhoria na sensibilidade à insulina e no controle da glicemia. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que relacionam a saúde metabólica e a composição da microbiota intestinal [70-72]. A melhoria no perfil lipídico também foi um achado importante. O aumento do HDL colesterol e a redução do LDL colesterol e dos triglicerídeos indicam um efeito positivo na prevenção e tratamento da saúde cardiovascular dos participantes. Essas alterações são de grande relevância, uma vez que a dislipidemia é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares [1,73]. Houve uma melhoria significativa na frequência de evacuação dos participantes após o tratamento.

O tratamento também teve um efeito positivo na frequência de evacuações e na consistência das fezes dos participantes. Estudos têm mostrado que os probióticos podem promover o equilíbrio da microbiota intestinal, melhorando a regularidade intestinal e a consistência das fezes [3,74,75]. Além disso, uma alimentação saudável e o aumento da ingestão de água são fatores importantes na manutenção da saúde intestinal. Isso reforça a importância de abordagens integrativas que combinem o uso de probióticos com mudanças no estilo de vida para melhorar a função intestinal e a qualidade das evacuações [4,8,76].

Em relação à composição da microbiota intestinal, os resultados revelaram alterações significativas com aumento na diversidade microbiana após o tratamento. A maioria dos estudos mostraram que a diversidade e a riqueza do microbioma intestinal

são reduzidas em indivíduos obesos [77, 78, 79]. A microbiota intestinal regula a obesidade regulando a absorção de energia, apetite central, armazenamento de gordura, inflamação crônica e ritmos circadianos [80, 81, 82]. Destaca-se o aumento nos filos Bacteroidetes, Actinobacteria, Tenericutes, Fusobacteria e redução das Proteobactérias e Euryarchaeota indicando uma melhoria no equilíbrio entre esses filos bacterianos-chave. Por outro lado, o aumento do filo Bacteroidetes está associado a uma microbiota mais saudável e diversificada [83]. Essas bactérias desempenham papéis importantes na degradação de fibras vegetais, na produção de AGCC e na regulação da inflamação no intestino [84]. O aumento do filo Bacteroidetes pode contribuir para uma maior produção de AGCC, que por sua vez desempenha um papel crucial na manutenção da saúde intestinal, promovendo a integridade da barreira intestinal, regulando a resposta imune e fornecendo energia para as células intestinais [85,86].

O filo Actinobacteria inclui bactérias produtoras de enzimas importantes para a degradação de componentes da dieta, como a celulose, e também pode contribuir para a produção de AGCC. A microbiota intestinal de indivíduos adultos saudáveis apresenta uma proporção habitual de 2 a 14% de bactérias do gênero *Bifidobacterium* [78]. As bactérias do gênero *Bifidobacterium* possuem funções benéficas para a saúde devido aos seus vários efeitos, tais como a produção de vitaminas, a estimulação do sistema imunológico, a inibição de bactérias potencialmente patogênicas, a melhoria na digestão alimentar, manutenção da barreira intestinal, e defesa contra patógenos [61].

Já o filo Proteobacteria abrange várias espécies patogênicas, mas também inclui algumas bactérias benéficas que podem ajudar na produção de vitaminas e na proteção contra invasores patogênicos. Apresenta uma proporção aproximada de até 5% do filo Proteobacteria [87]. Sob um estado clínico saudável ou assintomático, o aumento da proporção do filo Proteobacteria no intestino humano pode ser uma resposta transitória a alterações de fatores externos, como a dieta e outras intervenções. Entretanto, um aumento crônico do filo Proteobacteria é indicativo de uma comunidade microbiana instável [88]. Dentro deste filo encontram-se indivíduos da família Enterobacteriaceae como a *Escherichia coli*, considerada uma bactéria comensal e a sua presença em indivíduos assintomáticos pode ser habitual, entretanto em altas proporções pode estar associada a alterações funcionais e Doença Inflamatória Intestinal (DII) [21,37].

O filo Euryarchaeota (*Methanobrevibacter smithii*) desempenha um papel importante na fermentação de hidrogênio e dióxido de carbono, produzindo metano como subproduto. Essa atividade metanogênica pode afetar a eficiência da extração de energia

dos alimentos no trato gastrointestinal. Algumas pesquisas sugerem que altos níveis de *M. smithii* podem estar relacionados a uma maior extração de energia dos alimentos, o que poderia contribuir para o ganho de peso em indivíduos propensos à obesidade. [89,90].

Os pontos fortes do estudo são design (estudo antes e depois), amplo painel de parâmetros medidos (antropométricos, bioquímicos, e de hábitos de vida) e análise microbiana das fezes demonstrando a influência de bactérias probióticas na composição da microbiota intestinal. Além disso, a coleta detalhada de dados por meio de reuniões presenciais, nenhuma desistência dos participantes e nenhum efeito colateral do tratamento são outros pontos fortes da pesquisa.

A principal limitação do estudo é o número relativamente pequeno de indivíduos analisados. A principal razão para isso foi o uso de critérios de inclusão e exclusão muito rigorosos. No entanto, os critérios aplicados permitiram selecionar um grupo homogêneo de sujeitos, não acometidos por doenças ou estados que pudessem ter influenciado significativamente os resultados do estudo. Outra limitação foi o fato de não ter sido utilizado o grupo controle, havendo o risco de superestimar a eficácia do tratamento, e pode fornecer insights úteis para desenhos de estudos futuros.

CONCLUSÃO

Em suma, os resultados desse estudo indicam que o tratamento com probióticos e modificações no estilo de vida durante 60 dias promoveram melhorias significativas em diversos parâmetros clínicos e de saúde, com redução de peso de todos os participantes. Essas mudanças estão relacionadas à melhoria da composição da microbiota intestinal, dos hábitos alimentares, aumento da atividade física, redução da ansiedade e melhor qualidade do sono. Esses achados reforçam a importância da abordagem integrada no cuidado da saúde, considerando não apenas a microbiota intestinal, mas também outros aspectos do estilo de vida. Recomenda-se que futuros estudos aprofundem essas análises, incluindo uma avaliação mais detalhada das espécies bacterianas e sua relação com os diferentes parâmetros clínicos e de saúde, além de um acompanhamento a longo prazo para avaliar a sustentabilidade dessas melhorias.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que participaram deste estudo. A todos os funcionários da empresa Testify pelas análises de metagenômica da Microbiota Intestinal. Os autores são

extremamente gratos à Profa Dra Carla Taddei de Castro Neves e ao Prof Dr Buno Zilber da Universidade de São Paulo pelo grande auxílio na interpretação dos resultados de metagenômica da Microbiota Intestinal.

REFERÊNCIAS:

1. Mohajan D, Mohajan HK. Obesity and Its Related Diseases: A New Escalating Alarming in Global Health. Paradigm Academic Press: Journal of Innovations in Medical Research. ISSN 2788-7022. Mar, 2023. Vol.2, n.3. doi:10.56397/JIMR/2023.03.04.
2. Kodaira K, Abe FC, Galvão TF, Silva MT. Time-trend in excess weight in Brazilian adults: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE.2021; 16(9): e0257755. doi: 10.1371/journal.pone.0257755.
3. Abevanoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi – Rad J et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. Nutrients. 2019; 11, 2690; doi:10.3390/nu11112690.
4. Breton J, Galmiche M, Dechelotte P. Dysbiotic Gut Bacteria in Obesity: An Overview of the Metabolic Mechanisms and Therapeutic Perspectives of Next-Generation Probiotics. Microorganisms. 2022; 10, 452. doi.org/10.3390/microorganisms10020452.
5. Vigitel Brazil 2006-2021: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of frequency and sociodemographic distribution of nutritional status and food consumption in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District between 2006 and 2021: nutritional status and food consumption.
6. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism Clinical and Experimental. 2019; 92,6–10. doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005.
7. Sivamaruthi BS, Kesika P, Suganthy N, Chaiyasut C. A Review on Role of Microbiome in Obesity and Antiobesity Properties of Probiotic Supplements. Hindawi: BioMed Research International. May, 2019. Article ID 3291367, 20 pages. doi: 10.1155/2019/3291367.
8. Masood A, Alsheddi L, Alfayadh L, Bukhari B, Elawad R, Alfadda AA. Dietary and Lifestyle Factors Serve as Predictors of Successful Weight Loss Maintenance Postbariatric Surgery. J Obes. 2019; Feb 12;2019:7295978. doi: 10.1155/2019/7295978.

9. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmsaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*. February 2018;19, 219–232. doi: 10.1111/obr.12626.
10. Duranti S, Ferrario C, Sinderen DV, Ventura M, Turrone F. Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. *Genes Nutr*. 2017; Jun 15;12:18. doi: 10.1186/s12263-017-0566-2.
11. Vijay A, Valdes AM. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2022; 76:489-501. doi:10.1038/s41430-021-00991-6.
12. Brusaferrro A, Cozzali R, Orabona C, Biscarini A, Farinelli E, Cavalli E et al. Is It Time To Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients*. 2018; 10, 1613. doi:10.3390/nu10111613.
13. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms*. 2019; Jan 31;7(2):41. doi: 10.3390/microorganisms7020041.
14. Aya V, Flórez A, Perez L, Ramírez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS ONE*. 2021; 16(2): e0247039. doi.org/10.1371/journal.pone.0247039.
15. 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. *Complement Ther Med*. 2019; Oct;47:102216. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102216.
16. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021; Jan;19(1):55-71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
17. Sankararaman S, Noriega K, Velayuthan S, Sferra T, Martindale R. Gut Microbiome and Its Impact on Obesity and Obesity-Related Disorders. *Curr Gastroenterol*. 2023. Rep 25, 31–44. doi.org/10.1007/s11894-022-00859-0.
18. Kobyljak N, Falalyeyeva T, Boyko N, Tsyryuk O, Beregova T, Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;141,190–199. doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.005.

19. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Tsigalou C, Dalamaga M. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Curr Obes.* 2020; Rep 9, 179–192. doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w.
20. Wang Z, Xin S, Ding L, Ding W, Hou Y, Liu C, et al. The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hindawi: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2019; Volume 2019, Article ID 3862971, 14 pages. doi.org/10.1155/2019/3862971.
21. Bui TPN, de Vos WM. Next-generation therapeutic bacteria for treatment of obesity, diabetes, and other endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 May;35(3):101504. doi: 10.1016/j.beem.2021.101504. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33785319.
22. Park S, Bae JH. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res.* 2015 Jul;35(7):566-75. doi: 10.1016/j.nutres.2015.05.008. Epub 2015 May 21. PMID: 26032481.
23. Chattopadhyay A, Mythili S. The journey of gut microbiome – An introduction and its influence on metabolic disorders. *Front. Biol.* 2018.13, 327–341. doi:10.1007/s11515-018-1490-6.
24. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine.* 2016. 8:42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2.
25. Wiciński M, Gębalski J, Gołębiwski J, Malinowski B. Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans—A Review of Clinical Trials. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Jul 29;8(8):1148. Available from: doi:10.3390/microorganisms8081148.PMID:32751306.
26. A healthy lifestyle—WHO recommendations [Internet]. [Access in July 13, 2023]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
27. Martinez AP, Azevedo GR de. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev Lat Am Enfermagem* 2012 May-Jun; 20(3):583–9. doi: 10.1590/S0104-11692012000300021. PMID:22991122

28. Molina MDCB, Benseñor IM, Cardoso LDO, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil [Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil]. *Cadernos de Saúde Pública*, 2013 29, 379-389. doi.org/10.1590/S0102-311X2013000200024. PMID: 23459823.
29. Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond)*. 2015 Oct;65(7):601. doi: 10.1093/occmed/kqv054. PMID: 26370845.
30. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016 Feb;25:52-73. doi: 10.1016/j.smrv.2015.01.009. Epub 2015 Feb 17. PMID: 26163057.
31. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ): ESTUDO DE VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE NO BRASIL. *Rev. Bras. Ativ. Fís. Saúde*. 15º de outubro de 2012; 6(2):5-18. doi:10.12820/rbafs.v.6n2p5-18.
32. Heinsen FA, Fangmann D, Müller N, Schulte DM, Rühlemann MC, Türk K, et al. Beneficial Effects of a Dietary Weight Loss Intervention on Human Gut Microbiome Diversity and Metabolism Are Not Sustained during Weight Maintenance. *Obes Facts*. 2016;9(6):379-391. Doi: 10.1159/000449506. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27898428.
33. Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, Sobieska M, Bogdański P. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018 Jun 15;10(6):773. doi:10.3390/nu10060773. PMID: 29914095.
34. Song, EJ., Han, K., Lim, TJ. et al. Effect of probiotics on obesity-related markers per enterotype: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EPMA Journal* 2020;11,31–51. doi:10.1007/s13167-020-00198-y. PMID:32140184.

35. Rouxinol-Dias AL, Pinto AR, Janeiro C, Rodrigues D, Moreira M, Dias J, Pereira P. Probiotics for the control of obesity – Its effect on weight change. *Porto Biomedical Journal*. 2016, p 12-24. doi: 10.1016/j.pbj.2016.03.005.PMID:32258541.
36. Aoun A, Darwish F, Hamod N. The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss. *Preventive Nutrition and Food Science*. 2020, 25(2),113-123. doi: 10.3746/pnf.2020.25.2.113. PMID:32676461.
37. Narmaki E, Borazjani M, Ataie-Jafari A, Hariri N, Doost AH, Qorbani M, et al. The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2022 May;25(5):963-975. doi: 10.1080/1028415X.2020.1826763. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33054635.
38. Ataey A, Jafarvand E, Adham D, Moradi-Asl E. The Relationship Between Obesity, Overweight, and the Human Development Index in World Health Organization Eastern Mediterranean Region Countries. *J Prev Med Public Health*. 2020 Mar;53(2):98-105. doi: 10.3961/jpmph.19.100. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32268464.
39. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*. 2019 Jan 24;11(2):258. doi:10.3390/nu11020258. PMID: 30678355.
40. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Feb 20;13:14. doi: 10.1186/s12986-016-0067-0. PMID: 26900391.
41. Quiroga R, Nistal E, Estébanez B, Porrás D, Juárez-Fernández M, Martínez-Flórez S, et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Exp Mol Med*. 2020; 52, 1048–1061. doi:10.1038/s12276-020-0459-0. PMID: 32624568.
42. Sohail MU, Yassine HM, Sohail A, Thani AAA. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev Diabet Stud*. 2019;15:35-48. doi:10.1900/RDS.2019.15.35. PMID: 31380886.

43. Kern T, Blond MB, Hansen TH, Rosenkilde M, Quist JS, Gram AS, et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial. *Int J Obes.* 2020; 44, 125–135. doi:10.1038/s41366-019-0440-y. PMID: 31467422.
44. Wang K, Mehta RS, Ma W, Nguyen LH, Wang DD, Ghazi AR, et al. The gut microbiome modifies the associations of short- and long-term physical activity with body weight changes. *Microbiome.* 2023; 11, 121. doi:10.1186/s40168-023-01542-w. PMID: 37254152.
45. Hughes RL, Pindus DM, Khan NA, Burd NA, Holscher HD. Associations between Accelerometer-Measured Physical Activity and Fecal Microbiota in Adults with Overweight and Obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 2023 Apr 1;55(4):680-689. doi: 10.1249/MSS.0000000000003096. PMID: 36728974.
46. Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, Miller MEB, Cook MD, Whitlock K, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegeneration.* 2014; 9, 36. doi:10.1186/1750-1326-9-36. PMID: 25217888.
47. Acharya KD, Graham M, Raman H, Parakoyi AER, Corcoran A, Belete M, et al. Estradiol-mediated protection against high-fat diet induced anxiety and obesity is associated with changes in the gut microbiota in female mice. *Scientific Reports.* 2023; 13, 4776-. doi:10.1038/s41598-023-31783-6. PMID: 36959275.
48. Quicho MNB. *Microbiota-Derived Metabolites and Their Effects on Anxiety-Related Behavior [Doctoral dissertation].* Los Angeles: University of California; 2023.
49. Cai Y, Liu P, Zhou X, Yuan J, Chen Q. Probiotics therapy show significant improvement in obesity and neurobehavioral disorders symptoms. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 12;13:1178399. doi: 10.3389/fcimb.2023.1178399. PMID:37249983.
50. Kaunang TMD, Setiawan AA, Mayulu N, Leonita I, Wijaya A, Yusuf VM, et al. Are probiotics beneficial for obese patients with major depressive disorder? Opinion for future implications and strategies. *Front. Nutr.* 2023. 10:1205434. doi: 10.3389/fnut.2023.1205434. PMID: 37324742
51. Ko CY, Liu QQ, Su HZ, Zhang HP, Fan JM, Yang JH, et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and

- metabolic comorbidities. *Clinical Science (Lond)*.15 April 2019;133 (7): 905–917. doi:10.1042/CS20180891. PMID: 30957778.
52. Kuvat N, Tanriverdi H, Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. *Clin Respir J*. 2020;14:595–604. doi: 10.1111/crj.13175. PMID: 32112481.
53. Wang Y, Wouw MVD, Drogos L, Mehrabani EV, Reimer RA, Madsen LT, et al. Sleep and the gut microbiota in preschool-aged children. *SLEEPJ*. 2022;1–9. doi:10.1093/sleep/zsac020. PMID: 35037059.
54. Valentini F, Evangelisti, Arpinelli M, Nardo GD, Borro M, Simmaco M, et al. Gut microbiota composition in children with obstructive sleep apnoea syndrome: a pilot study. *Sleep Medicine*. 2020; 76: 140-147. doi:10.1016/j.sleep.2020.10.017. PMID: 33181474.
55. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Molecular Metabolism*. 2016; 5:1175-1186. doi:10.1016/j.molmet.2016.10.003. PMID: 27900260.
56. Anderson JR, Carroll I, Azcarate-Peril MA, Rochette AD, Heinberg LJ, Peat C, et al. A preliminary examination of gut microbiota, sleep, and cognitive flexibility in healthy older adults. *Sleep Med*. 2017. Oct;38:104-107. doi: 10.1016/j.sleep.2017.07.018. PMID: 29031742.
57. Sen P, Molinero-Perez A, O’Riordan KJ, McCafferty CP, O’Halloran KD, Cryan JF. Microbiota and sleep: awakening the gut feeling. *Trends Mol Med*. 2021 Oct;27(10):935-945. doi: 10.1016/j.molmed.2021.07.004. PMID: 34364787.
58. Smith RP, Easson C, Lyle SM, Kapoor R, Donnelly CP, Davidson EJ, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019;14(10): e0222394. doi: 10.1371/journal.pone.0222394. PMID: 31589627.
59. Ramos S, Martín MA. Impact of diet on gut microbiota. *Current Opinion in Food Science*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.09.006>
60. Morales JS, Valenzuela PL, Castillo-García A, Butragueño J, Jiménez-Pavón D, Carrera-Bastos P, et al. The Exposome and Immune Health in Times of the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 2022; 14, 24. <https://doi.org/10.3390/nu14010024>

61. Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, Fiorani M, Cintoni M, Mele MC, et al. The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023; Feb-Mar;62-63:101828. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101828.
62. Li J, Rajoka MSR, Shao D, Jiang C, Jin M, Huang Q, et al. Strategies to increase the efficacy of using gut microbiota for the modulation of obesity. *Obes Rev.* 2017; Nov;18(11):1260-1271. doi: 10.1111/obr.12590. PMID: 28742949.
63. Gomma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases:a review. *Antonie van Leeuwenhoek.* 2020. 113:2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7. PMID: 33136284.
64. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(3):473-493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4. PMID: 30317530.
65. Hur KY, Lee MS. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J.* 2015;39(3):198-203. doi:10.4093/dmj.2015.39.3.198. PMID: 26124989.
66. Leo EEM, Peñafiel AM, Escalante VMH, Araujo ZMC. Ultra-processed diet, systemic oxidative stress, and breach of immunologic tolerance. *Nutrition.* 2021 Nov-Dec;91-92:111419. doi: 10.1016/j.nut.2021.111419. PMID: 34399404.
67. Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol.* 2017; Apr 4;8:563. doi: 10.3389/fmicb.2017.00563. PMID: 28421057.
68. Armet AM, Deehan EC, O'Sullivan AF, Mota JF, Field CJ, Prado CM, et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2022; Jun 8;30(6):764-785. doi: 10.1016/j.chom.2022.04.016. PMID: 35679823.
69. Yan S, Tian Z, Li M, Li B, Cui W. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis. *Cite this: Food Funct.,* 2019, 10, 1747. doi: 10.1039/c8fo02163e. PMID: 308660222.
70. Shirvani-Rad S, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Hasani-Ranjbar S, Soroush AR, Hoseini-Tavassol Z, et al. Probiotics as a Complementary Therapy for Management of Obesity: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; Jan 22;2021:6688450. doi: 10.1155/2021/6688450. PMID: 33552218.

71. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; Feb;57(1):1-24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.PMID:28393285.
72. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):1-9. doi: 10.1159/000349922. PMID: 23899653.
73. Perna S, Ilyas Z, Giacosa A, Gasparri C, Peroni G, Faliva MA, et al. Is Probiotic Supplementation Useful for the Management of Body Weight and Other Anthropometric Measures in Adults Affected by Overweight and Obesity with Metabolic Related Diseases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Feb 19;13(2):666. doi: 10.3390/nu13020666. PMID:33669580.
74. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Boteta J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clin Investig Arterioscler*. 2018. doi:10.1016/j.arteri.2018.03.004. PMID: 29804899.
75. Rehman A, Tyree SM, Fehlbaum S, DunnGalvin G, Panagos CG, Guy B, et al. A water-soluble tomato extract rich in secondary plant metabolites lowers trimethylamine-n-oxide and modulates gut microbiota: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in overweight and obese adults. *The Journal of Nutrition*. 2023;153, 96–105. doi:10.1016/j.tjnut.2022.11.009. PMID: 36913483.
76. Vallianou NG, Kounatidis D, Tsilingiris D, Panagopoulos F, Christodoulatos GS, Evangelopoulos A, et al. The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 4;24(7):6755. doi: 10.3390/ijms24076755. PMID: 37047729.
77. Cerdó T, García-Santos JA, Bermúdez MG, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*. 2019 Mar 15;11(3):635. doi: 10.3390/nu11030635. PMID: 30875987.
78. Aguilera XEL, Manzano A, Pirela D, Bermúdez V. Probiotics and Gut Microbiota in Obesity: Myths and Realities of a New Health Revolution. *J Pers Med*. 2022 Aug 4;12(8):1282. doi: 10.3390/jpm12081282. PMID: 36013231.
79. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese

- Patients? *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1474. doi: 10.3390/nu12051474. PMID: 32438689.
80. Włodarczyk M, S'lizewska K. Obesity as the 21st Century's major disease: The role of probiotics and prebiotics in prevention and treatment. *Food Bioscience*. 2021; 42, 101115. doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101115.
 81. Fitch AK, Bays HE. Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars*.2022; 1,100004. doi:10.1016/j.obpill.2021.100004.
 82. Othman RB, Amor NB, Mahjoub F, Berriche O, Ghali CE, Gamoudi A, et al. A clinical trial about effects of prebiotic and probiotic supplementation on weight loss, psychological profile and metabolic parameters in obese subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023; Mar;6(2):e402. doi: 10.1002/edm2.402. PMID: 36606510.
 83. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*. 2020 Nov 1;8(11):1715. doi: 10.3390/microorganisms8111715. PMID: 33139627.
 84. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*. 2013 Apr;29(4):591-6. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.017. PMID: 23287068.
 85. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, et al. The Therapeutic Implications of the Gut Microbiome and Probiotics in Patients with NAFLD. *Diseases*. 2019 Feb 25;7(1):27. doi: 10.3390/diseases7010027. PMID: 30823570.
 86. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019 Sep 28;29(9):1335-1340. doi: 10.4014/jmb.1906.06064. PMID: 31434172.
 87. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Mar;3(3):207-15. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2. PMID: 25066177.
 88. Barengolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials.

Endocr Pract. 2016 Oct;22(10):1224-1234. doi: 10.4158/EP151157.RA. PMID: 27409822.

89. Zsáligr, D et al. A review of the relationship between gut microbiome and obesity. Applied Sciences. 2023;13(1):610-618. doi.org/10.3390/app13010610
90. Mithieux G. Gut Microbiota and Host Metabolism: What Relationship. Neuroendocrinology. 2018;106(4):352-356. doi: 10.1159/000484526.

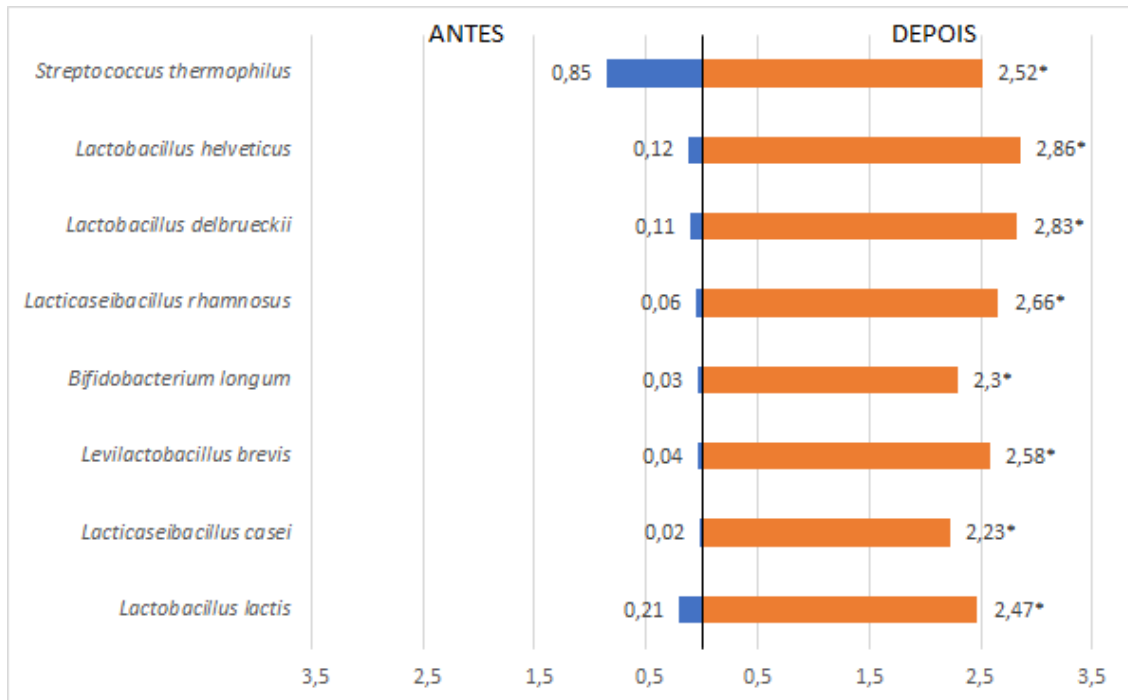


Figura 1. Análise da presença das espécies bacterianas contidas no probiótico antes e após o tratamento

* $p < 0,05$ = diferença significativa pelo Teste de Wilcoxon

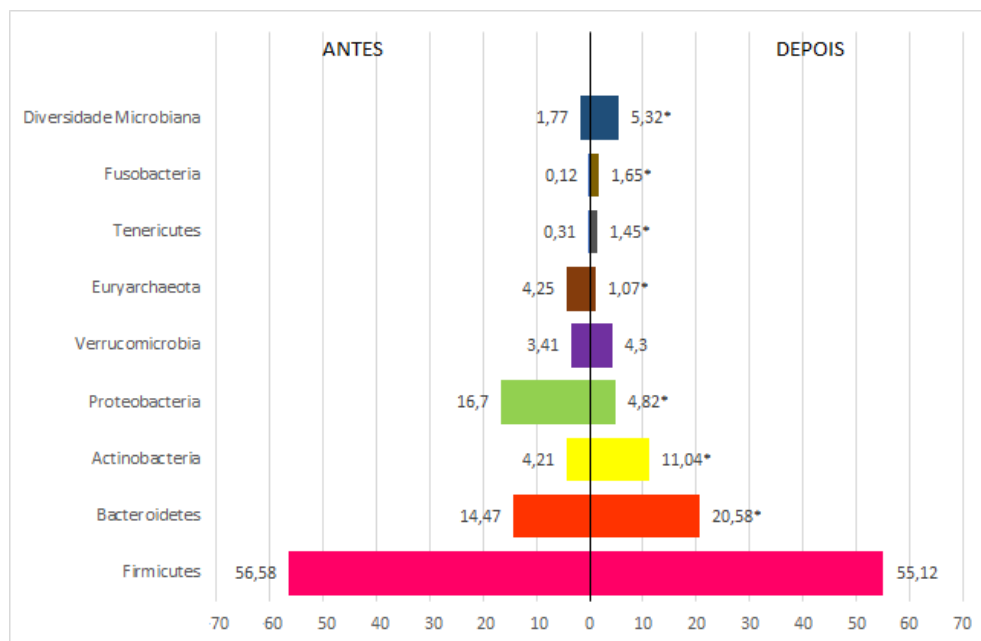


Figura 2. Análise das taxas referentes aos filos com relação ao período antes e depois do tratamento

* $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa pelo Teste de Wilcoxon

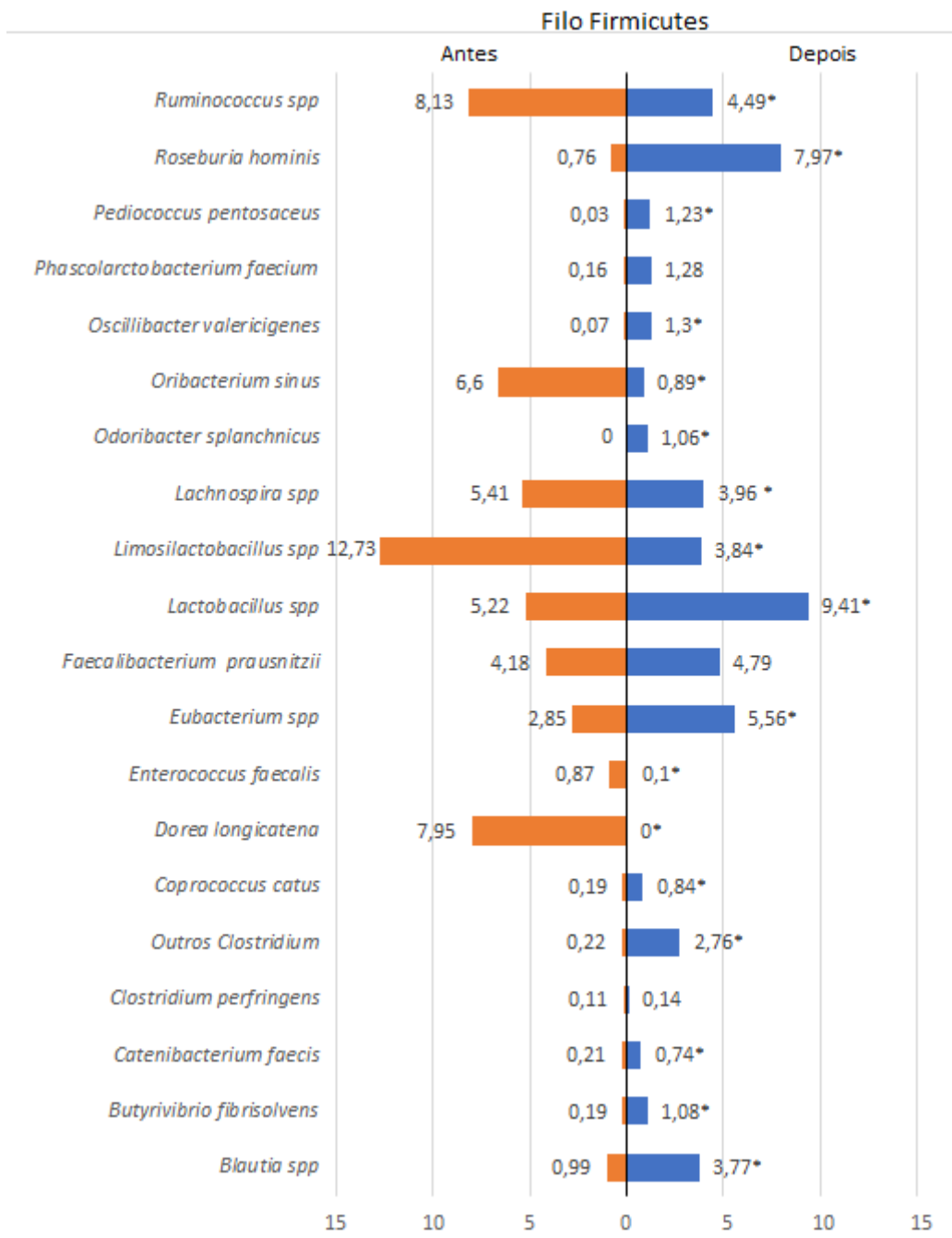


Figura 3. Espécies bacterianas presentes no filo Firmicutes detectadas no período antes e após o tratamento

* $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa pelo Teste de Wilcoxon

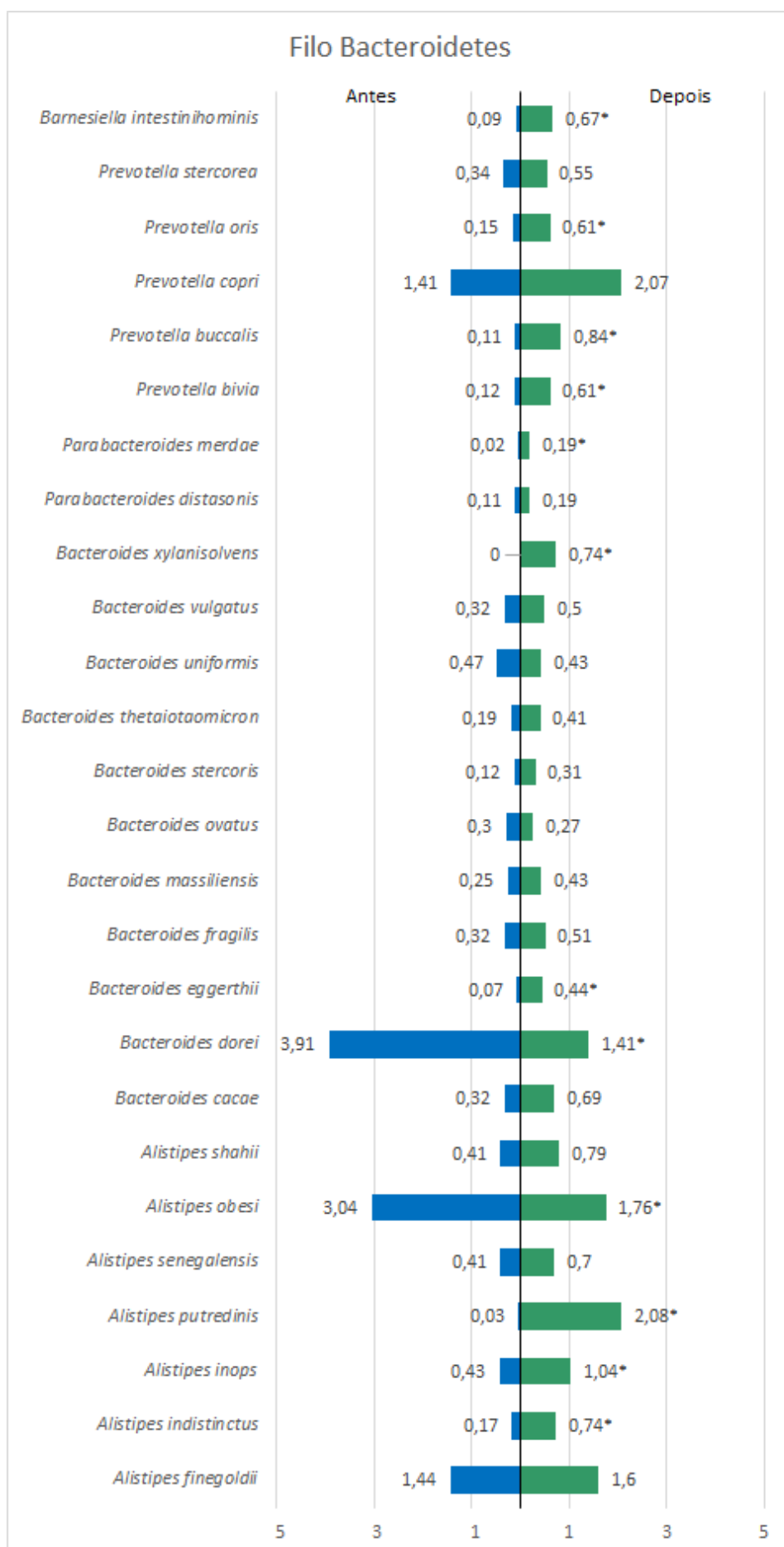


Figura 4. Espécies bacterianas presentes no filo Bacteroidetes detectadas no período antes e após o tratamento

* diferença estatisticamente significativa pelo teste de Wilcoxon

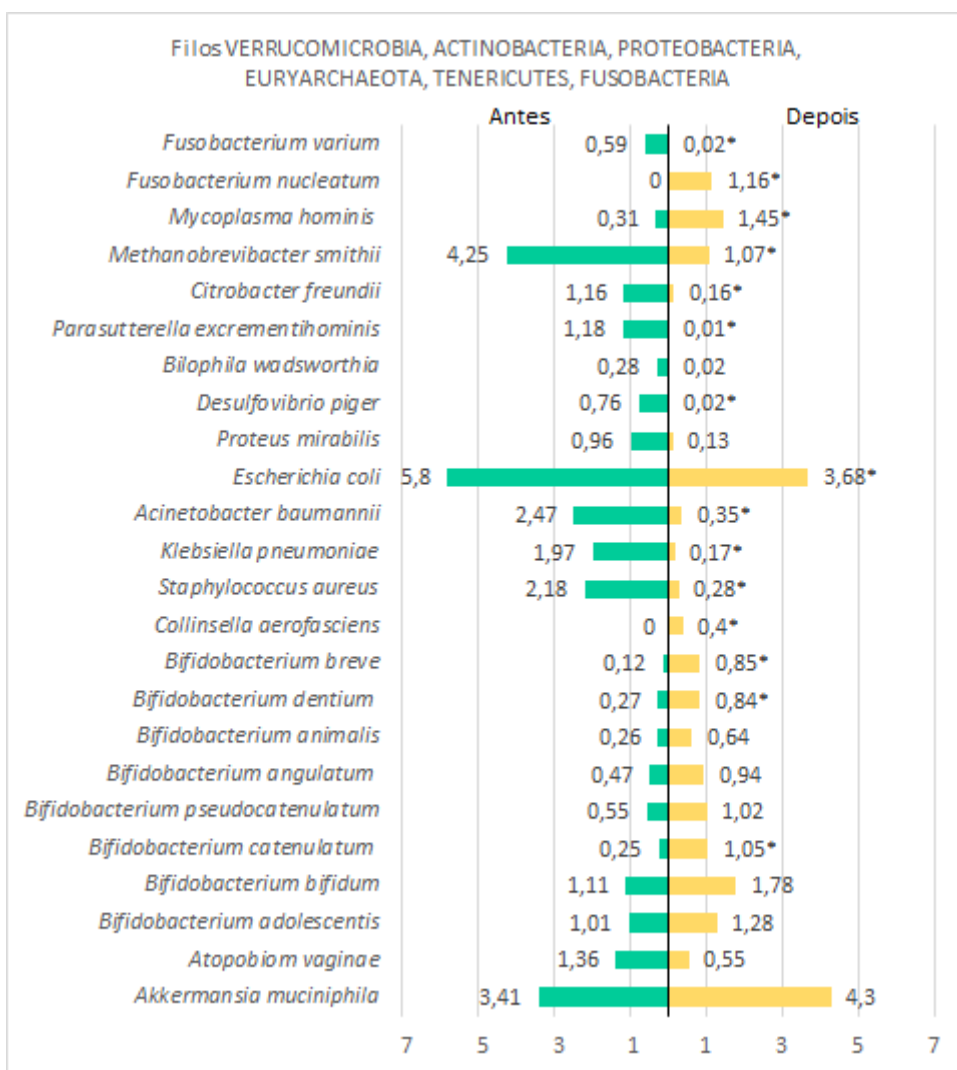


Figura 5. Espécies bacterianas presentes nos filos Verrucomicrobia, Actinobacteria, Proteobacteria, Euryarchaeota, Tenericutes e Fusobacteria detectadas no período antes e após o tratamento

* * $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significante pelo Teste de Wilcoxon

Tabela 1. Análise das variáveis de mudança de hábitos de vida.

Variáveis	Pacientes (n=45)		OR (IC)*	Valor p**
	Antes (t0) N(%) ¹	Após (t1) N(%)		
Ansiedade – Hamilton				
Sem ansiedade	1 (2,2)	25 (55,6)	55,00(7,59-307,78)	<0,001
Ansiedade temporária	6 (13,3)	16 (35,6)	3,58 (1,14-12,45)	
Ansiedade moderada	14(31,1)	2 (4,4)	0,10 (0,01-0,51)	
Ansiedade grave	24(53,3)	2 (4,4)	0,04 (0,004-0,19)	
IPAQ				
Muito ativo	8 (17,8)	34 (75,6)	14,29(4,65-45,58)	<0,001
Ativo	9 (20,0)	8 (17,8)	0,86 (0,30-2,49)	
Irregularmente Ativo	8 (17,8)	0 (0)	¹ NC	
Sedentário	20 (44,4)	3 (6,7)	0,09 (0,016-0,35)	
Sono – Pittsburgh				
Boa qualidade de sono	14 (31,1)	39 (86,7)	14,39 (4,51-49,80)	<0,001
Pobre qualidade de sono	31 (68,9)	6 (13,3)	0,07 (0,02-0,22)	
Consome Fibras				
Sim	39 (86,7)	43 (95,6)	3,30(0,63-17,36)	0,125
Não	6 (13,3)	2 (4,4)	0,30(0,06-1,54)	
Ingestão de água (copo/dia)				
1	2 (4,4)	6 (13,3)	3,30(0,63-17,36)	<0,001
2-5	31 (68,9)	5 (11,1)	0,06(0,02-0,17)	
6-9	8 (17,8)	11 (24,4)	1,50(0,54-4,16)	
≥ 10	4 (8,9)	23 (51,1)	10,72(3,29-34,92)	
Ingestão de refrigerantes copo/semana				
Ingere	30 (66,7)	12 (26,7)	0,18 (0,07-0,45)	<0,001
Não ingere	15 (33,3)	33 (73,3)	5,50(2,23-13,61)	
Ingestão de produtos industrializados				
Sim	41 (91,1)	9 (20)	0,02(0,01-0,09)	<0,001
Não	4 (8,9)	36 (80)	41,00(11,63-144,55)	

t0 = antes do tratamento; t1 = 60 dias após o tratamento; ¹ N(%)= número de pacientes (percentual); ² NC= não calculado; *OR e IC foram calculados comparando período pós-tratamento x período pré-tratamento; ** p<0,05= diferença estatisticamente significativa pelos testes de McNemar (variáveis nominais) e Wilcoxon (variáveis ordinais).

Tabela 2. Análise dos parâmetros fisiológicos dos pacientes antes e após o tratamento

Variáveis	Pacientes (n=45)		OR (IC)*	Valor p**
	Antes (t0)	Após (t1)		
Peso (kg) ($\bar{x} \pm dp$) ¹	96,67 ± 14,89	90,93 ± 15,01	-	<0,001
Massa gorda (Kg) ($\bar{x} \pm dp$)	39,48 ± 9,58	33,19 ± 8,36	-	<0,001
Massa magra (kg) ($\bar{x} \pm dp$)	28,59 ± 6,17	29,21 ± 6,42	-	0,158
IMC	34,63 ± 4,97	33,53 ± 5,35	-	0,035
Glicose (mmol/L) ($\bar{x} \pm dp$)	95,93 ± 9,86	87,60 ± 6,49	-	<0,001
HbA1c (%) ($\bar{x} \pm dp$)	5,59 ± 0,45	5,44 ± 0,36	-	0,01
Insulina (μUI/l) ($\bar{x} \pm dp$)	14,33 ± 7,44	8,83 ± 5,14	-	<0,001
HOMA-IR ($\bar{x} \pm dp$)	3,36 ± 1,84	2,37 ± 2,65	-	0,002
HDL (mmol/L) ($\bar{x} \pm dp$)	47,62 ± 12,35	56,02 ± 13,70	-	<0,001
LDL (mmol/L) ($\bar{x} \pm dp$)	136,36 ± 44,07	110,69 ± 39,76	-	<0,001
Triglicerídeos (mmol/L) ($\bar{x} \pm dp$)	171,09 ± 97,66	103,64 ± 46,01	-	<0,001
Classificação IMC - N(%) ²				
Sobrepeso	0 (0)	13 (28,9)	NC ³	
Obesidade grau I	34 (75,6)	18 (40)	0,22(0,09-0,53)	0,09
Obesidade Grau II	6 (13,3)	9 (20)	1,62(0,53-5,02)	
Obesidade Grau III	5 (11,1)	5 (11,1)	1,00(0,27-3,72)	
Frequência de evacuação N(%)				
Diariamente	21 (46,7%)	40 (89,9%)	9,14(3,05-27,44)	
Dias alternados	10 (22,2%)	0 (0)	NC	<0,001
2 vezes/semana	5 (11,1%)	3 (6,7%)	0,54(0,13-2,550)	
Cada 5 dias ou mais	9 (20%)	1 (2,2%)	0,09(0,01-0,75)	
Escala de Bristol - N(%)				
3 e 4	10 (22,2%)	34 (75,6)	10,81(4,07-28,76)	<0,001
outros	35 (77,8)	11 (24,4)	0,09(0,03-0,27)	

t0 = antes do tratamento; t1 = 60 dias após o tratamento; HbA1c = hemoglobina glicada

¹ ($\bar{x} \pm dp$) = (média ± desvio padrão); ²N(%)= número de paciente (percentual); ³NC=não calculado;

*OR e IC foram calculados comparando período pós-tratamento x período pré-tratamento;

** p<0,05= diferença estatisticamente significante pelos testes de McNemar (variáveis nominais) e Wilcoxon (variáveis ordinais) e t-Student (variáveis quantitativas).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstra que a combinação de terapia com probióticos e ajustes no estilo de vida ao longo de dois meses resultou em avanços notáveis em uma série de indicadores clínicos e de bem-estar, incluindo a perda de peso observada em todos os indivíduos participantes. Essas alterações estão vinculadas a uma composição mais saudável da microbiota intestinal, melhorias nos padrões alimentares, elevação dos níveis de atividade física, diminuição do estresse e aprimoramento da qualidade do sono. Os resultados sublinham a relevância de uma estratégia de cuidado à saúde que seja holística, focando não só na microbiota intestinal, mas também em outros fatores relacionados ao estilo de vida. É sugerido que pesquisas futuras ampliem este escopo de análise, incluindo um exame mais meticuloso das espécies bacterianas e sua correlação com os diversos indicadores clínicos e de bem-estar, bem como um monitoramento de longa duração para determinar a durabilidade desses benefícios.

REFERENCIAS

- ABENAVOLI, Ludovico et al. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2690, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11112690>
- ABUQWIDER, Jumana Nabil et al. *Akkermansia muciniphila*, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: a systematic review. **Microorganisms**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 1098, 20 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9051098>.
- ACHARYA, Kalpana D. et al. Estradiol-mediated protection against high-fat diet induced anxiety and obesity is associated with changes in the gut microbiota in female mice. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 4776, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31783-6>
- ADAK, Atanu; KHAN, Mojibur R. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, p. 473-493, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
- ARUMUGAM, M., RAES, J., PELLETIER, E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, V.473, P. 174–180, 2011. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- AFZAAL, Muhammad et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. **Frontiers in microbiology**, v. 13, p. 999001, 2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001>
- AGGARWAL, Vidushi; SUNDER, Sushant; VERMA, Smita Rastogi. Disease-associated dysbiosis and potential therapeutic role of *Akkermansia muciniphila*, a mucus degrading bacteria of gut microbiome. **Folia Microbiologica**, v. 67, n. 6, p. 811-824, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12223-022-00973-6>
- ANDERSON, Jason R. et al. A preliminary examination of gut microbiota, sleep, and cognitive flexibility in healthy older adults. **Sleep medicine**, v. 38, p. 104-107, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.07.018>
- AOUN, Antoine; DARWISH, Fatima; HAMOD, Natacha. The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss. **Preventive nutrition and food science**, v. 25, n. 2, p. 113, 2020. <https://doi.org/10.3746/pnf.2020.25.2.113>
- ARMET, Anissa M. et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. **Cell Host & Microbe**, v. 30, n. 6, p. 764-785, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.016>

ARORA, Tulika; SINGH, Satvinder; SHARMA, Raj Kumar. Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential. **Nutrition**, v. 29, n. 4, p. 591-596, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.017>

ASEMI, Zatollah et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. **Annals of nutrition and metabolism**, v. 63, n. 1-2, p. 1-9, 2013.

<http://dx.doi.org/10.1159/000349922>.

ATAEY, Amin et al. The relationship between obesity, overweight, and the human development index in world health organization eastern mediterranean region countries. **Journal of Preventive Medicine and Public Health**, v. 53, n. 2, p. 98, 2020.

<https://doi.org/10.3961/jpmph.19.100>

AYA, Viviana et al. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. **PLoS One**, v. 16, n. 2, p. e0247039, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039>

BAOTHMAN, Othman A. et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. **Lipids in health and disease**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2016.

<https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>

BARENGOLTS, Elena. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials. **Endocrine Practice**, v. 22, n. 10, p. 1224-1234, 2016.

<https://doi.org/10.4158/ep151157.ra>

BENEDICT, Christian et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. **Molecular metabolism**, v. 5, n. 12, p. 1175-1186, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003>

BEN OTHMAN, Rym 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.

<https://doi.org/10.1002/edm2.402>

BORGERAAS, H. et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 2, p. 219-232, 2018. <https://doi.org/10.1111/obr.12626>

BOULANGÉ, Claire L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity,

and metabolic disease. **Genome medicine**, v. 8, p. 1-12, 2016.

<https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>

BRETON, Jonathan; GALMICHE, Marie; DÉCHELOTTE, Pierre. 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.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms10020452>

BROOKS, Lucy et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. **Molecular metabolism**, v. 6, n. 1, p. 48-60, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.011>

BRUSAFERRO, Andrea et al. Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity? **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1613, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10111613>

BUI, Thi Phuong Nam; DE VOS, Willem M. Next-generation therapeutic bacteria for treatment of obesity, diabetes, and other endocrine diseases. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 35, n. 3, p. 101504, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101504>

CAI, Yichen et al. Probiotics therapy show significant improvement in obesity and neurobehavioral disorders symptoms. **Frontiers in Cellular and Infection**

Microbiology, v. 13, p. 533, 2023. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1178399>

CERDÓ, Tomás et al. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 635, 2019.

<https://doi.org/10.3390/nu11030635>

CHAMBERS, Edward S. et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. **Gut**, v. 68, n. 8, p. 1430-1438, 2019.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318424>

CHANG, Christopher; LIN, Henry. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. **Best practice & research Clinical gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 3-15, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.001>

CHATTOPADHYAY, Ankita; MYTHILI, S. The journey of gut microbiome—An introduction and its influence on metabolic disorders. **Frontiers in Biology**, v. 13, p. 327-341, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11515-018-1490-6>

CHOOI, Yu Chung; DING, Cherlyn; MAGKOS, Faidon. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, v. 92, p. 6-10, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>

COLELLA, Marica et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 28, p. 4368-4383, 2023.

<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i28.4368>

CORB ARON, Raluca Anca et al. Recognizing the benefits of pre-/probiotics in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus considering the influence of *Akkermansia muciniphila* as a key gut bacterium. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 618, 2021. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030618>

COX, Amanda J.; WEST, Nicholas P.; CRIPPS, Allan W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 3, n. 3, p. 207-215, 2015.

[https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70134-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70134-2)

DAHIYA, Dinesh K. et al. Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 563, 2017. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00563>

DEPOMMIER, Clara et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 25, n. 7, p. 1096- 1103, jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>.

DI PIERRO, Francesco. Special Issue “Gut Microbiome Structure and Functions in Human Health and Disease”. **Microorganisms**, v. 11, n. 5, p. 1220, 2023.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms11051220>

DURANTI, Sabrina et al. Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. **Genes & nutrition**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2017.

<https://doi.org/10.1186/s12263-017-0566-2>

FAN, Yong; PEDERSEN, Oluf. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 55-71, 2021.

<https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>

FITCH, Angela K.; BAYS, Harold E. Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: an Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. **Obesity Pillars**, v. 1, p. 100004, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.obpill.2021.100004>

FONTANÉ, Laia et al. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 30, n. 6, p. 271-279, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>

GARCIA, Karina et al. Impact of Dietary Sugars on Gut Microbiota and Metabolic Health. **Diabetology**, v. 3, n. 4, p. 549-560, 2022.

<http://dx.doi.org/10.3390/diabetology3040042>

GOMAA, Eman Zakaria. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie Van Leeuwenhoek**, v. 113, n. 12, p. 2019-2040, 2020.

<https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>

HADI, Amir 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. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102216>

HAMILTON, M. K.; RAYBOULD, H. E. Bugs, guts and brains, and the regulation of food intake and body weight. **International journal of obesity supplements**, v. 6, n. 1, p. S8-S14, 2016. <https://doi.org/10.1038/ijosup.2016.3>

HEINSEN, Femke-Anouska et al. Beneficial effects of a dietary weight loss intervention on human gut microbiome diversity and metabolism are not sustained during weight maintenance. **Obesity facts**, v. 9, n. 6, p. 379-391, 2017.

<https://doi.org/10.1159/000449506>

HIBBERD, A.A. et al. Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults. **Beneficial Microbes**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 121-135, 13 mar. 2019.

<http://dx.doi.org/10.3920/bm2018.0028>.

HUGHES, Riley L. et al. Associations between accelerometer-measured physical activity and fecal microbiota in adults with overweight and obesity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 55, n. 4, p. 680, 2023.

<https://doi.org/10.1249/mss.0000000000003096>

HUR, Kyu Yeon; LEE, Myung-Shik. Gut microbiota and metabolic disorders. **Diabetes & metabolism journal**, v. 39, n. 3, p. 198-203, 2015.

<https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.3.198>

JAMI, Mansooreh et al. Phylogenetic diversity and biological activity of culturable Actinobacteria isolated from freshwater fish gut microbiota. **Microbiological research**, v. 175, p. 6-15, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2015.01.009>

JUGE, Nathalie. Relationship between mucosa-associated gut microbiota and human diseases. **Biochemical Society Transactions**, v. 50, n. 5, p. 1225-1236, 2022.

<https://doi.org/10.1042/bst20201201>

KANG, Silvia S. et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and

- reveal independent associations with anxiety and cognition. **Molecular neurodegeneration**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2014. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-36>
- KAUNANG, Theresia et al. Are probiotics beneficial for obese patients with major depressive disorder? Opinion for future implications and strategies. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1205434, 2023. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1205434>
- KERN, Timo et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial. **International journal of obesity**, v. 44, n. 1, p. 125-135, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0440-y>
- KIM Seon-Kyun et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v.29, n.9, p.1335-1340, 2019. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>
- KO, Chih-Yuan et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. **Clinical Science**, v. 133, n. 7, p. 905-917, 2019. <https://doi.org/10.1042/cs20180891>
- KOBYLIAK, Nazarii et al. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. **Diabetes research and clinical practice**, v. 141, p. 190-199, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.005>
- KOBYLIAK, Nazarii et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. **Nutrition & metabolism**, v. 13, n. 1, p. 1-13, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0067-0>
- KODAIRA, Katia et al. Time-trend in excess weight in Brazilian adults: A systematic review and meta-analysis. **Plos one**, v. 16, n. 9, p. e0257755, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257755>
- KUVAT, Nuray; TANRIVERDI, Hakan; ARMUTCU, Ferah. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. **The clinical respiratory journal**, v. 14, n. 7, p. 595-604, 2020. <https://doi.org/10.1111/crj.13175>
- LAKES, Jourdan E.; RICHARDS, Christopher I.; FLYTHE, Michael D. Inhibition of Bacteroidetes and Firmicutes by select phytochemicals. **Anaerobe**, v. 61, p. 102145, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102145>
- LEO, Edwin E. Martínez et al. Ultra-processed diet, systemic oxidative stress, and breach of immunologic tolerance. **Nutrition**, v. 91, p. 111419, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111419>
- LEÓN AGUILERA, Xavier Eugenio et al. Probiotics and gut microbiota in obesity:

- myths and realities of a new health revolution. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 8, p. 1282, 2022. <https://doi.org/10.3390/jpm12081282>
- LI, J. et al. Strategies to increase the efficacy of using gut microbiota for the modulation of obesity. **Obesity reviews**, v. 18, n. 11, p. 1260-1271, 2017. <https://doi.org/10.1111/obr.12590>
- LI, Jun et al. Comparison of gut microbiota structure and Actinobacteria abundances in healthy young adults and elderly subjects: a pilot study. **BMC microbiology**, v. 21, p. 1-10, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02068-z>
- LI, Zhuang et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. **Gut**, v. 67, n. 7, p. 1269-1279, 2018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314050>
- MA, Junli et al. Gut microbiota remodeling improves natural aging-related disorders through *Akkermansia muciniphila* and its derived acetic acid. **Pharmacological Research**, v. 189, p. 106687, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106687>
- MAGNE, Fabien et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1474, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
- MAIOLI, Tatiani Uceli et al. Possible benefits of *Faecalibacterium prausnitzii* for obesity-associated gut disorders. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 740636, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.740636>
- MASOOD, Afshan et al. Dietary and lifestyle factors serve as predictors of successful weight loss maintenance postbariatric surgery. **Journal of Obesity**, v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7295978>
- MAZLOOM, Kiran; SIDDIQI, Imran; COVASA, Mihai. Probiotics: how effective are they in the fight against obesity?. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 258, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11020258>
- MITHIEUX, Gilles. Gut microbiota and host metabolism: what relationship. **Neuroendocrinology**, v. 106, n. 4, p. 352-356, 2018. <https://doi.org/10.1159/000484526>
- MOHAJAN, Devajit; MOHAJAN, Haradhan Kumar. Obesity and Its Related Diseases: A New Escalating Alarming in Global Health. **Journal of Innovations in Medical Research**, v. 2, n. 3, p. 12-23, 2023. <http://dx.doi.org/10.56397/JIMR/2023.03.04>
- MORAES, Ana Carolina Franco de et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia &**

- Metabologia**, v. 58, p. 317-327, 2014. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002940>
- MOLLAYEVA, Tatyana et al. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. **Sleep medicine reviews**, v. 25, p. 52-73, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.01.009>
- NARMAKI, Elham et al. The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. **Nutritional Neuroscience**, v. 25, n. 5, p. 963-975, 2022. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2020.1826763>
- NIE, Qixing et al. Effects of nondigestible oligosaccharides on obesity. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 11, p. 205-233, 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051743>
- PARK, Sunmin; BAE, Ji-Hyun. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition Research**, v. 35, n. 7, p. 566-575, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.05.008>
- PARKAR, Shanthi G.; KALSBECK, Andries; CHEESEMAN, James F. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. **Microorganisms**, v. 7, n. 2, p. 41, 2019. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7020041>
- PUSHPANATHAN, Premalatha et al. Gut microbiota and its mysteries. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 37, n. 2, p. 268-277, 2019. https://doi.org/10.4103/ijmm.ijmm_19_373
- PERNA, Simone et al. Is probiotic supplementation useful for the management of body weight and other anthropometric measures in adults affected by overweight and obesity with metabolic related diseases? A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 666, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13020666>
- PERUMPAIL, Brandon J. et al. The therapeutic implications of the gut microbiome and probiotics in patients with NAFLD. **Diseases**, v. 7, n. 1, p. 27, 2019. <https://doi.org/10.3390/diseases7010027>
- PROCHÁZKOVÁ, Nicola et al. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. **Gut**, v. 72, n. 1, p. 180-191, 2023. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328166>
- QUICHO, Michael Noah Banaag. **Microbiota-Derived Metabolites and Their Effects on Anxiety-Related Behavior**. 2023. Tese de Doutorado. University of California, Los

Angeles.

QUIROGA, Rocío et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 7, p. 1048-1061, 2020. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0459-0>

QUAN, Yuan; ZHANG, Ke-Xin; ZHANG, Hong-Yu. The gut microbiota links disease to human genome evolution. **Trends in Genetics**, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.tig.2023.02.006>

RAMOS, Sonia; MARTÍN, María Ángeles. Impact of diet on gut microbiota. **Current Opinion in Food Science**, v. 37, p. 83-90, 2021.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cofs.2020.09.006>

REHMAN, Ateequr et al. A water-soluble tomato extract rich in secondary plant metabolites lowers trimethylamine-n-oxide and modulates gut microbiota: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in overweight and obese adults. **The Journal of Nutrition**, v. 153, n. 1, p. 96-105, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2022.11.009>

RINNINELLA, Emanuele et al. The role of diet in shaping human gut microbiota. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 62, p. 101828, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101828>

ROUXINOL-DIAS, Ana Lúcia et al. Probiotics for the control of obesity—Its effect on weight change. **Porto Biomedical Journal**, v. 1, n. 1, p. 12-24, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.03.005>

ROSHANRAVAN, Neda et al. A comprehensive systematic review of the effectiveness of *Akkermansia muciniphila*, a member of the gut microbiome, for the management of obesity and associated metabolic disorders. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 129, n. 3, p. 741-751, 2023. <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1871760>

ROSS, S.M. *Akkermansia muciniphila*: A next-generation beneficial gut microbe and its role in obesity and diabetes. **Holistic Nursing Practice**, v. 36, n. 6, p. 372-374, 2022.

<https://doi.org/10.1097/hnp.0000000000000556>

ROWLAND, Ian et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. **European Journal of Nutrition**, v. 57, p. 1-24, 2018.

<https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>

SALIM, Felix et al. Recent advances of machine learning applications in human gut microbiota study: from observational analysis toward causal inference and clinical

intervention. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 79, p. 102884, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102884>

SANKARARAMAN, Senthilkumar et al. Gut Microbiome and Its Impact on Obesity and Obesity-Related Disorders. **Current Gastroenterology Reports**, v. 25, n. 2, p. 31-44, 2023. <https://doi.org/10.1007/s11894-022-00859-0>

SEN, Paromita et al. Microbiota and sleep: awakening the gut feeling. **Trends in Molecular Medicine**, v. 27, n. 10, p. 935-945, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.07.004>

SHIRVANI-RAD, Salman et al. Probiotics as a complementary therapy for management of obesity: a systematic review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6688450>

SILVA, Paulo Henrique et al. Agente intestinal bacteriano com potencial biotecnológico frente às desordens metabólicas: uma revisão integrativa sobre a akkermansia muciniphila. **Research, Society and Development**, [S.L.], v. 10, n. 8, 16 jul. 2021.

<http://dx.doi.org/10.33448/rsdv10i8.17454>.

SIVAMARUTHI, Bhagavathi Sundaram et al. A review on role of microbiome in obesity and antiobesity properties of probiotic supplements. **BioMed Research International**, v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3291367>

SMITH, Robert P. et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. e0222394, 2019.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394>

SOHAIL, Muhammad U. et al. Impact of physical exercise on gut microbiome, inflammation, and the pathobiology of metabolic disorders. **Review of Diabetic Studies**, v. 15, n. 1, p. 35-48, 2019. <https://doi.org/10.1900/rds.2019.15.35>

SONG, Eun-Ji et al. Effect of probiotics on obesity-related markers per enterotype: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EPMA Journal**, v. 11, p. 31-51, 2020. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00198-y>

STOJANOV, Spase; BERLEC, Aleš; ŠTRUKELJ, Borut. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1715, 2020.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>

SUZUKI, Taichi A. et al. Codiversification of gut microbiota with humans. **Science**, v. 377, n. 6612, p. 1328-1332, 2022. <https://doi.org/10.1126/science.abm7759>

SZULIŃSKA, Monika 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, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10060773>

THOMPSON, Euan. Hamilton rating scale for anxiety (HAM-A). **Occupational Medicine**, v. 65, n. 7, p. 601-601, 2015. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054>

VALENTINI, Francesco et al. Gut microbiota composition in children with obstructive sleep apnoea syndrome: a pilot study. **Sleep Medicine**, v. 76, p. 140-147, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.10.017>

VALLIANOU, Natalia et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and obesity: current evidence, controversies, and perspectives. **Current Obesity Reports**, v. 9, p. 179-192, 2020. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>

VALLIANOU, Natalia G. et al. The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6755, 2023.

<https://doi.org/10.3390/ijms24076755>

VIJAY, Amrita; VALDES, Ana M. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 4, p. 489-501, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00991-6>

WANG, Kai et al. The gut microbiome modifies the associations of short-and long-term physical activity with body weight changes. **Microbiome**, v. 11, n. 1, p. 1-17, 2023.

<https://doi.org/10.1186/s40168-023-01542-w>

WANG, Yanan et al. Sleep and the gut microbiota in preschool-aged children. **Sleep**, v. 45, n. 6, p. zsac020, 2022. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac020>

WANG, Zhi-Bin et al. The potential role of probiotics in controlling overweight/obesity and associated metabolic parameters in adults: a systematic review and meta-analysis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, 2019.

<https://doi.org/10.1155/2019/3862971>

WICIŃSKI, Michał 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.

WŁODARCZYK, Michał; ŚLIŻEWSKA, Katarzyna. Obesity as the 21st Century's major disease: The role of probiotics and prebiotics in prevention and treatment. **Food Bioscience**, v. 42, p. 101115, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101115>

ZHANG, Jing et al. Decreased abundance of *Akkermansia muciniphila* leads to the impairment of insulin secretion and glucose homeostasis in lean type 2

diabetes. **Advanced Science**, v. 8, n. 16, p. 2100536, 2021.

<https://doi.org/10.1002/advs.202100536>