

Microbiota intestinal e síndrome metabólica: utilização terapêutica de probióticos

Gut microbiota and metabolic syndrome: therapeutic use of probiotics

Luciano Pedro da Silva Junior¹, Rafaela Bezerra Rovai¹, Joyce Josilene de Rezende¹, Bruna Gonçalves das Mercês¹, Caroline Bianca Ferreira Teixeira da Silva¹, Deborah Cristina Landi Masquio²

¹Centro Universitário São Camilo - Nutricionista formado pelo Centro Universitário São Camilo, São Paulo-SP, Brasil.

²Doutora em Nutrição e Mestre em Ciências (UNIFESP), Docente do Curso de Graduação em Nutrição e do Mestrado Profissional em Nutrição: do Nascimento à Adolescência do Centro Universitário São Camilo, Nutricionista integrante e pesquisadora do Grupo de Estudos da Obesidade (GEO).

E-mail: Luciano Pedro da Silva Junior – luciano.pedro@icb.usp.br

Resumo

Objetivo: Explorar as alterações encontradas na microbiota intestinal na presença de parâmetros da síndrome metabólica e os efeitos da suplementação de probióticos como medida terapêutica. **Metodologia:** Consiste em um estudo de revisão, realizado pela busca de artigos científicos nas bases de dados Medline e Scielo utilizando os descritores Microbioma Gastrointestinal, Síndrome Metabólica e Probióticos, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. **Resultados:** Constatou-se que a síndrome metabólica cursa com a disbiose do microbioma intestinal com aumento da proporção de alguns filos e gêneros bacterianos em detrimento de outros. Como resultado, há maior estímulo para o ganho de peso corporal, resistência à insulina, diabetes mellitus do tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial. A suplementação de probióticos esteve relacionada à efeitos positivos quanto à redução do peso corporal, glicemia de jejum, níveis pressóricos e alterações benéficas das subfrações do perfil lipídico. Entretanto, existem divergências nos achados quanto ao real papel da microbiota sobre o desenvolvimento da síndrome metabólica e os efeitos dos probióticos, enquanto agente de tratamento. **Conclusão:** A microbiota intestinal encontra-se alterada durante a síndrome metabólica, porém, mais estudos são necessários para comprovar a associação causal entre a disbiose e a gênese de parâmetros da síndrome metabólica, assim como mais experimentos randomizados são precisos para evidenciar os probióticos como medida terapêutica para a síndrome metabólica.

Palavras-chave: Microbioma Gastrointestinal. Síndrome Metabólica. Probióticos.

Abstract

Objective: Explore gut microbiota alteration on the presence of the parameters of metabolic syndrome and the effects of probiotics as alternative therapeutic strategy. **Methodology:** It was conducted review of articles published in Pubmed

and Scielo database, using the descriptors *Gastrointestinal Microbiome, Metabolic Syndrome and Probiotics* in Portuguese, English and Spanish. **Results:** *Metabolic syndrome is characterized by dysbiosis of intestinal microbioma, with an increase of the proportion of some phylum and bacterial genera to the detriment of others. As a result, there is a stimulation for body weight gain, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension. Probiotic supplementation was related to positive effects on body weight reduction, fasting blood glucose, blood pressure levels and beneficial alterations of lipid profile subfractions. However, there are divergences in the findings, regarding the true role of the microbiota on the development of the metabolic syndrome and the effects of probiotics as a treatment agent. Conclusion: The microbiota is altered during the metabolic syndrome, but more studies are needed to prove a causal association between dysbiosis and the genesis of metabolic syndrome parameters, as well as, more randomized clinical trials are needed to evidence probiotics as a therapeutic measure for the metabolic syndrome.*

Keywords: *Gastrointestinal Microbiome. Metabolic Syndrome. Probiotics.*

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal consiste em um conjunto de microrganismos comumente encontrados no intestino que desempenha um importante papel no metabolismo energético e na defesa imunológica dos indivíduos¹. O intestino humano abriga mais de 100 trilhões de bactérias, sendo que hoje se estima a existência de 500 a 1000 espécies presentes na porção intestinal. Em termos de números há 10 vezes mais bactérias do que células no corpo humano, sendo 10^{14} bactérias comparado a 10^{13} células no corpo humano^{2,3,4,5}.

Cerca de 99% de todas as bactérias intestinais são pertencentes aos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactérias*, *Proteobacteria*, *Fusobacterium* e *Verrucomicrobia*. Entretanto, sabe-se que a somatória da população de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* perfaz cerca de 90% de todas as bactérias presentes na microbiota intestinal^{6,7,8}.

Os *Bacteroidetes* compreendem um filo de bactérias gram-negativas e os principais gêneros nativos no intestino humano são *Bacteroides*, *Odoribacter*, *Prevotella* e *Tannerella*. Já as bactérias do filo *Firmicutes* são em sua maioria gram-positivas e compõem mais de 200 gêneros, como *Catenibacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia* e *Ruminococcus*. Além disso, há o filo *Actinobacteria*, o qual é composto pelos gêneros *Bifidobacterium* e *Collinsella*,

bem como o filo *Proteobacteria*, composto pelos gêneros *Bilophila*, *Desulfovibrio* e *Escherichia*^{9,10}.

Os estudos sobre a microbiota e o seu papel na saúde humana destacam-se pelas recentes evidências da interação das bactérias intestinais na homeostase metabólica. Assim, muitas pesquisas elucidam conexões entre as bactérias do microbioma e o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre as quais, a síndrome metabólica¹¹.

A síndrome metabólica (SM) é definida como um quadro complexo em que há combinações de alterações fisiológicas e bioquímicas, como aumento da glicemia, resistência à insulina, diabetes mellitus, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial, os quais conjuntamente aumentam drasticamente o risco cardiovascular^{12,13}. Existem diferentes critérios utilizados como referência para seu diagnóstico, como os descritos pelas instituições *World Health Organization* (WHO)¹⁴, *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII)¹⁵ e *International Diabetes Federation* (IDF)¹⁶.

Estudos recentes mostram que o desequilíbrio da microbiota intestinal pode promover respostas metabólicas sistêmicas, que se relacionam ao desenvolvimento de resistência à insulina, dislipidemia, acúmulo de gordura visceral e hipertensão arterial. Assim, o conjunto dessas alterações estão diretamente envolvidas na fisiopatologia da SM e no aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE)^{17, 18, 19,20}.

A prevalência geral de SM nos EUA, entre os anos de 2002-2012, foi de 33%, sendo maior em mulheres do que em homens (35,6% e 30,3%, respectivamente). Identificou-se que 50% dos indivíduos com 60 anos ou mais foram diagnosticados com SM, dado preocupante frente a população idosa²¹. No Brasil, encontrou-se prevalência geral de 5,8% em indivíduos adultos e de 23,2% em indivíduos com 60 anos ou mais²². Quando não tratada, a SM pode evoluir para doenças cardiovasculares como aterosclerose e promover maior mortalidade. Desta forma, ressalta-se a necessidade de elucidação de estratégias terapêuticas para prevenção ou tratamento da doença²³.

Neste cenário os probióticos são vistos como promissores objetivando a melhoria do desequilíbrio metabólico e da regressão da doença, mediante alterações na

microbiota intestinal²⁴. Assim, o objetivo desta revisão foi verificar as evidências das alterações da microbiota intestinal na vigência de parâmetros da SM, bem como o papel dos probióticos como estratégia terapêutica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada a partir de artigos científicos publicados nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo). Foram incluídos estudos clínicos e experimentais, publicados até 2018, sem limitação do tempo de publicação, nos idiomas português, inglês e espanhol. As seguintes palavras-chave cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) foram utilizadas na busca: Microbioma Gastrointestinal, Síndrome Metabólica, Probióticos e os termos em inglês “*Gastrointestinal Microbiome*”, “*Metabolic Syndrome*” e “*Probiotic*”. Utilizou-se a técnica booleana de pesquisa “and”. Foram incluídos os artigos que possuíam relação com o tema. Após leitura prévia dos títulos e resumos foram excluídos os estudos conduzidos em modelos animais.

RESULTADOS

Microbiota Intestinal e Obesidade

Foram encontrados 65 estudos, dos quais 15 foram excluídos por duplicidade nas bases de dados. Por não responderem à pergunta desta revisão, foram excluídos 12 estudos após leitura do título, 10 após leitura do resumo e 11 após leitura na íntegra. Ao total 17 estudos foram utilizados para elaboração dos resultados, sendo 6 artigos referentes à alteração de microbiota intestinal relacionada aos parâmetros da síndrome metabólica e 11 estudos que investigaram a suplementação de probióticos. Dentre os estudos selecionados, observou-se que foram conduzidos em diferentes países, como Arábia Saudita, Austrália, Áustria, Brasil, China, Coreia do Sul, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, Finlândia e Japão.

Inicialmente os estudos a respeito da relação da microbiota intestinal e obesidade mostraram que indivíduos com obesidade possuem distinção quanto à composição da microbiota se comparado à eutróficos. Ley et al.²⁵ corroboraram os dados já conhecidos que diz respeito ao domínio dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* no microbioma humano, entretanto, este estudo comprovou que na vigência da obesidade há desequilíbrio na razão *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B), aumentando esta

proporção. Após dieta hipocalórica e/ou hipoglicídica e/ou hipolipídica notou-se que a perda de peso ocorreu juntamente com o menor desequilíbrio na razão F/B.

O estudo transversal de Kasai et al.²⁶ avaliou a microbiota intestinal de participantes com e sem obesidade na população japonesa. Os resultados confirmaram que o grupo de indivíduos com obesidade apresentou microbiota diferente do grupo de pessoas eutróficas, pois apresentaram maior proporção de F/B. Outros estudos em humanos corroboram os achados de que em casos de obesidade, observa-se maior proporção na relação F/B^{7,28}.

Por sua vez, o estudo transversal de Haro et al.²⁹ ressaltou a variação da microbiota, de acordo com o peso de homens e mulheres. Neste estudo, os voluntários foram divididos em três grupos de acordo com o índice de massa corporal (IMC): IMC <30,0kg/m²; >30,0kg/m² e <33,0kg/m²; e >33,0kg/m². Os resultados revelaram diferenças na composição da microbiota entre os sexos, assim como na relação F/B, em que os homens apresentaram maior relação F/B no grupo de IMC 33,0kg/m². Entretanto, existem estudos que não encontraram diferenças significativas na relação F/B entre pessoas com obesidade e eutróficas^{30,31}.

Estudo experimental demonstrou que ao transferir a microbiota intestinal de camundongos com obesidade para camundongos magros *germ-free*, pode-se perceber nestes ganho de peso significativo, além de aumento na adiposidade corporal. Assim, sugere-se a participação da microbiota na etiologia da obesidade³².

Tais resultados se repetiram no estudo de Duca et al.³³, onde os camundongos *germ-free* receberam a microbiota intestinal de ratos com obesidade, e assim passaram a expressar todos os fenótipos comuns da obesidade, como: aumento da lipogênese, que levou ao ganho de peso, hiperfagia e diminuição da sinalização hipotalâmica da saciedade. Liou et al.³⁴ demonstraram que a transferência da microbiota de ratos saudáveis para um hospedeiro enfermo pode impedir o avanço ou reverter o quadro da doença, com isso, a modificação da microbiota intestinal passa a ser compreendida como uma possível vertente no tratamento da SM.

Muito embora não se saiba ao certo se a alteração na composição da microbiota é causa ou consequência da obesidade, diversos mecanismos foram propostos para explicar como a microbiota intestinal relaciona-se com esta doença, uma vez que esta, quando alterada, é capaz de aumentar a extração de energia da dieta. Alteração na relação F/B está associada à maior expressão de material genético microbiano que

codifica enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos, assim, aumentam a captação de energia da dieta, a lipogênese e, conseqüentemente, promovem maior deposição de gordura no tecido adiposo^{32,35}.

Propõe-se que a microbiota alterada estimula o ganho de peso corporal por reduzir a ação do Fator Adipocitário Induzido por Jejum (FIAF), o qual modula a ação da Lipase Lipoproteica (LPL), envolvida na captação de ácidos graxos pelo tecido adiposo³⁶. A microbiota também suprime a ação da AMPK (proteína quinase ativada por AMP), uma proteína envolvida na oxidação de ácidos graxos, na captação de glicose e secreção de insulina. Esses fatores em conjunto promovem o estímulo para a lipogênese, síntese de colesterol e triacilglicerol no fígado, o que impacta em maiores chances de ganho de peso e obesidade^{37,38}.

Diversos tratamentos são propostos para a obesidade, como a restrição energética e a prática de exercício físico³⁹, porém estudos apontam que a perda de peso tende a estagnar em determinado período, alcançando a fase de platô⁴⁰. Assim, considerar a modulação da microbiota intestinal como fator modulador da perda de peso compõe uma possível estratégia, a qual amplifica a visão para o tratamento da obesidade⁴¹. Ainda, sugere-se que mais estudos sejam realizados nesse campo da ciência, visando elucidar o real papel da microbiota intestinal na fisiopatologia da obesidade⁴².

Microbiota Intestinal, Resistência à Insulina e Diabetes Mellitus

Sugere-se que existam diferenças na composição da microbiota intestinal de indivíduos com diabetes mellitus. O estudo de Larsen et al.⁴³ mostrou que grupos de indivíduos com diabetes possuíam menor proporção do filo *Firmicutes* e da classe *Clostridia*, sendo este número inversamente proporcional a glicemia plasmática. Além disso, a relação F/B relacionou-se positivamente com a glicemia. Esses achados vão de acordo com a pesquisa de Qin et al.⁴⁴, a qual analisou a microbiota intestinal de 345 chineses revelando redução de bactérias do filo *Firmicutes*, mais especificamente das classes *Clostridiales sp. SS3/4*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterimprausnitzii*, *Roseburia Intestinalis* e *Roseburia inulinivorans*.

Por sua vez, Karlsson et al.⁴⁵ sequenciaram o genoma fecal de 145 mulheres européias normoglicêmicas, com glicemia alterada ou diagnosticadas com diabetes. Os autores verificaram redução nas espécies de *Clostridium* e aumento nas espécies de *Lactobacillus* nos grupos com metabolismo da glicose alterado e naquelas com

diabetes, além disso, as bactérias *Clostridium* relacionaram-se negativamente com glicose de jejum e hemoglobina glicada, enquanto as bactérias *Lactobacillus* relacionaram-se positivamente com os mesmos parâmetros.

Já Zhang et al.⁴⁶ analisaram a relação da microbiota intestinal com a intolerância à glicose, por meio da análise do sequenciamento genético do microbioma de indivíduos com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), pré-diabéticos e normoglicêmicos. Como resultado, identificou-se 28 unidades taxonômicas no grupo de indivíduos com diabetes. No grupo normoglicêmico, encontrou-se maior proporção de bactérias produtoras de butirato e, por fim, tanto no grupo de pré-diabéticos quanto no grupo com diabetes houve redução da *Verrucomicrobiae*. Desta forma, os autores sugeriram que esta bactéria poderia ser um marcador de intolerância à glicose e da progressão do diabetes mellitus. Verificou-se também maior proporção de *Betaproteobacteria* e *Clostridia* nos grupos DM2 e pré-diabetes, quando comparados ao grupo controle.

Vrieze et al.⁴⁷ encontraram dado semelhante ao transplantar a microbiota de pacientes magros para pacientes com SM. Os autores observaram aumento de bactérias produtoras de butirato após o transplante em pacientes com SM, o que promoveu aumento na sensibilidade à insulina.

Ao analisar a microbiota intestinal de homens e mulheres com sobrepeso e obesidade, Most et al.⁴⁸ mostraram que a relação F/B foi inversamente proporcional à sensibilidade à insulina em homens. Por sua vez, Sedighi et al.⁴⁹, em seu estudo caso-controle, encontraram maior proporção de *Lactobacillus* no grupo de indivíduos diagnosticados com diabetes e de *Bidfobacterium* no grupo controle.

Dao et al.⁵⁰, ao estudarem pacientes com sobrepeso e obesidade, notaram que nestes indivíduos a bactéria *Akkermansia municipihila* esteve inversamente relacionada à marcadores metabólicos, como glicemia de jejum, triglicérides plasmáticos e relação cintura-quadril. Ao realizar uma dieta de restrição calórica, foi possível notar aumento da proporção de *Akkermansia municipihila* e aumento na sensibilidade à insulina. Estudos conduzidos em roedores também mostraram relação inversamente proporcional de *Akkermansia municipihila* com inflamação e endotoxemia. Sugere-se que a maior proporção desta bactéria levaria ao maior controle na restauração e renovação da camada mucosa intestinal. Observou-se, também, associação negativa entre *Akkermansia municipihila*, obesidade e

marcadores de diabetes mellitus, como resistência à insulina e glicemia de jejum elevada^{51,52,53}.

Por fim, o transplante de microbiota intestinal pareceu atenuar o quadro de resistência à insulina, aumentando a ação da insulina em tecidos insulino-sensíveis. Sendo assim, nota-se que há diferenças quanto aos filos e classes de bactérias envolvidos no desenvolvimento de diabetes mellitus, confirmando que a microbiota de indivíduos acometidos com a doença encontra-se alterada⁵⁴.

Já está bem elucidado na literatura que a microbiota intestinal alterada possui papel na fisiopatologia da resistência à ação da insulina. O aumento da permeabilidade intestinal aumenta a translocação de moléculas de lipopolissacarídeos (LPS) para a corrente sanguínea. Assim, o LPS interage com receptores *Toll Like Receptors 4* (TLR4), presentes em células do sistema imunológico inato, o que estimula a ativação de vias pró-inflamatórias mediadas por JNK, IKKB e NFkB, os quais levam a resistência à insulina e, posteriormente, ao desenvolvimento de diabetes mellitus^{38,55}. É de conhecimento que o DM2 se inicia com resistência periférica à ação da insulina, portanto, ao se identificar a resistência ao hormônio em um paciente, a investigação da composição da microbiota intestinal pode ser encarada como uma das estratégias de controle e prevenção na progressão desta doença⁵⁶.

Microbiota Intestinal e Dislipidemia

Rebolledo et al.⁵⁷ investigaram as diferenças do microbioma de indivíduos hipercolesterolêmicos e saudáveis e verificaram que os indivíduos hipercolesterolêmicos apresentaram redução na população total de microrganismos, quando comparados com o grupo controle. Embora não tenha sido possível verificar a distinção dos filos reduzidos, sugeriu-se que essa alteração na composição da microbiota estaria relacionada a dislipidemia e com aumento do risco cardiovascular. Martinez et al.⁵⁸ mostraram que a dieta pode intervir beneficemente na microbiota intestinal de hamsters com hipercolesterolemia. Quando foi incluído o extrato lipídico do grão de sorgo na dieta destes animais, houve redução do colesterol não HDL e aumento do colesterol HDL, associado ao aumento de *Bifidobacterium* e diminuição da família *Coriobacteriaceae*. Portanto, os autores concluíram que enquanto as bactérias *Bifidobacterium* estão relacionadas a melhor perfil de colesterol plasmático, as *Coriobacteriaceae* poderiam se relacionar ao

desenvolvimento da doença. Sendo assim, pode-se observar que os efeitos da dieta sobre o perfil dislipidêmico sofrem efeitos parciais da microbiota intestinal.

O estudo de coorte de Fu et al.⁵⁹ investigou o papel do microbioma de 893 indivíduos sobre o IMC e sobre o perfil lipídico. Como resultado, os autores encontraram 34 unidades taxonômicas de bactérias associadas ao IMC e as concentrações lipídicas. Os autores mostraram que o microbioma humano é capaz de alterar 4,57%, 6,0% e 4,0% os valores de IMC, triglicérides e HDL plasmáticos, respectivamente. Quando a microbiota intestinal é associada à outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, como idade, sexo e IMC, percebeu-se que esses fatores unidos seriam responsáveis por variações de 11,3% no IMC, 17,1% e 25,9% nas concentrações plasmáticas de triglicérides e HDL, respectivamente. Além disso, pacientes com elevação de triglicérides e redução de HDL apresentaram maior proporção do filo *Actinobactéria* em detrimento de *Proteobacterias* e *Bacteroidetes*. Sendo assim, foi possível concluir que a microbiota intestinal em associação com outros fatores ou até mesmo de modo independente, pode estar relacionada a mudanças no perfil lipídico.

Karlsson et al.⁴⁵ demonstraram relação negativa entre as espécies de *Clostridium* e triglicérides séricos e uma relação positiva entre as espécies de *Clostridium* e o HDL sérico ao avaliar o genoma intestinal de mulheres europeias. Por sua vez, Kostic et al.⁶⁰ em sua coorte prospectiva observaram relação entre bactérias intestinais e as concentrações de triglicérides, sendo verificada associação entre o gênero *Blautia* e triglicérides, o gênero *Ruminococcus* e ácidos graxos de cadeia curta, bem como relação negativa entre o gênero *Veillonellae* e ácidos graxos de cadeia curta em 33 crianças acompanhadas desde o nascimento até os 3 anos de idade.

Por sua vez, o estudo transversal de Jamar et al.⁶¹ demonstrou associação positiva entre dislipidemia e alterações na composição da microbiota intestinal em adultos com obesidade e SM. Os pesquisadores notaram que os indivíduos com SM apresentavam maior proporção da bactéria *Clostridium coccoides* comparados aos indivíduos com obesidade e que não apresentavam parâmetros da SM. Ainda, pode-se verificar que a maior proporção dessa bactéria associou-se positivamente à maior concentração plasmática de triglicérides e razão TG/HDL maior, portanto, se relacionando às dislipidemia.

Em estudos experimentais com camundongos Shen et al.⁶² observaram que a bactéria *Arkkemansia municiphila* foi capaz de atenuar a hipertrigliceridemia induzida por dieta, e propuseram como mecanismo o aumento da expressão de receptores para a apolipoproteína E (apoE) e B-100 nos hepatócitos, o que contribuiu para a captação de lipoproteínas carreadoras de triglicérides.

Microbiota Intestinal e Hipertensão Arterial

No final do século XX, Honour⁶³ administrou antibióticos em ratos a fim de promover alterações na microbiota intestinal, até que os animais se tornassem *germ-free*. E então, verificou-se elevação nos níveis pressóricos, hipotetizando-se um elo entre a microbiota intestinal e a regulação da pressão arterial.

O estudo de Yang et al.⁶⁴ mostrou que a microbiota intestinal está relacionada com a hipertensão arterial, uma vez que ratos hipertensos possuíam relação F/B cinco vezes maior se comparados aos ratos do grupo controle. Os animais hipertensos apresentaram redução do filo *Actinobacteria* e do gênero *Bifidobacterium*, bem como de bactérias produtoras de acetato e butirato, o que levou a redução da diversidade total do microbioma. Além disso, os autores analisaram amostras fecais de pacientes hipertensos e normotensos com idade superior a 18 anos, sendo que os resultados revelaram que o grupo de indivíduos hipertensos possuía redução na quantidade e diversidade bacteriana intestinal.

A fim de comprovar a influência das bactérias intestinais na hipertensão arterial, Adnan et al.⁶⁵ basearam-se na teoria de que se um microrganismo for fator causal de uma doença for transferido para um organismo sadio, então, espera-se que este desenvolva a doença. Para isso, realizaram a transferência da microbiota intestinal de ratos hipertensos para ratos normotensos e de ratos normotensos para ratos hipertensos. Diante disso, os autores observaram que os ratos saudáveis que receberam a microbiota de ratos hipertensos apresentaram elevações significativas na pressão arterial sistólica e alterações na microbiota intestinal, que passou a compartilhar característica com a de seu doador, ou seja, um desequilíbrio da relação F/B. Por sua vez, os ratos hipertensos que receberam a microbiota saudável cursaram com redução nos níveis pressóricos, entretanto, essa alteração não foi significativa.

Yan et al.⁶⁶ mapearam a microbiota intestinal de participantes com e sem hipertensão. Os autores verificaram que havia redução da população microbiana

total no grupo de hipertensos, bem como maior proporção de bactérias oportunistas, como *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.* e *Parabacteroides merdae*, e redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, dentre as quais, *Roseburia spp.* e *Faecalibacterium prausnitzii*.

Li et al.⁶⁷ também encontraram resultados semelhantes e verificaram que pacientes hipertensos apresentaram menor variedade de bactérias em seu microbioma, quando comparados ao grupo de humanos saudáveis, com diferenças na *Faecalibacterium*, *Oscillibacter*, *Roseburia*, *Bifodobacterium*, *Coprococcus* e *Butyrivibri*. Tais bactérias relacionam-se com a maior produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, fortalecem a barreira intestinal e diminuem a translocação de LPS para a circulação sistêmica.

Os mecanismos que elucidam como a microbiota intestinal pode levar a hipertensão arterial são pouco esclarecidos e possuem diversas vertentes, entretanto, a possível relação é justificada pela alteração na produção de ácidos graxos de cadeia curta. Sabe-se que na vigência da hipertensão arterial, há redução da diversidade microbiana total, além disso, também é de conhecimento que há redução de bactérias formadoras de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, butirato e propionato)^{63,68}, os quais já foram comprovados por atuarem na vasodilatação e redução da pressão arterial. Portanto, a alteração no equilíbrio da microbiota intestinal, em casos de doenças crônicas, pode minimizar os efeitos vasodilatadores, culminando em aumento dos níveis pressóricos e, posteriormente, contribuindo para a gênese da hipertensão arterial^{69,70,71,72}.

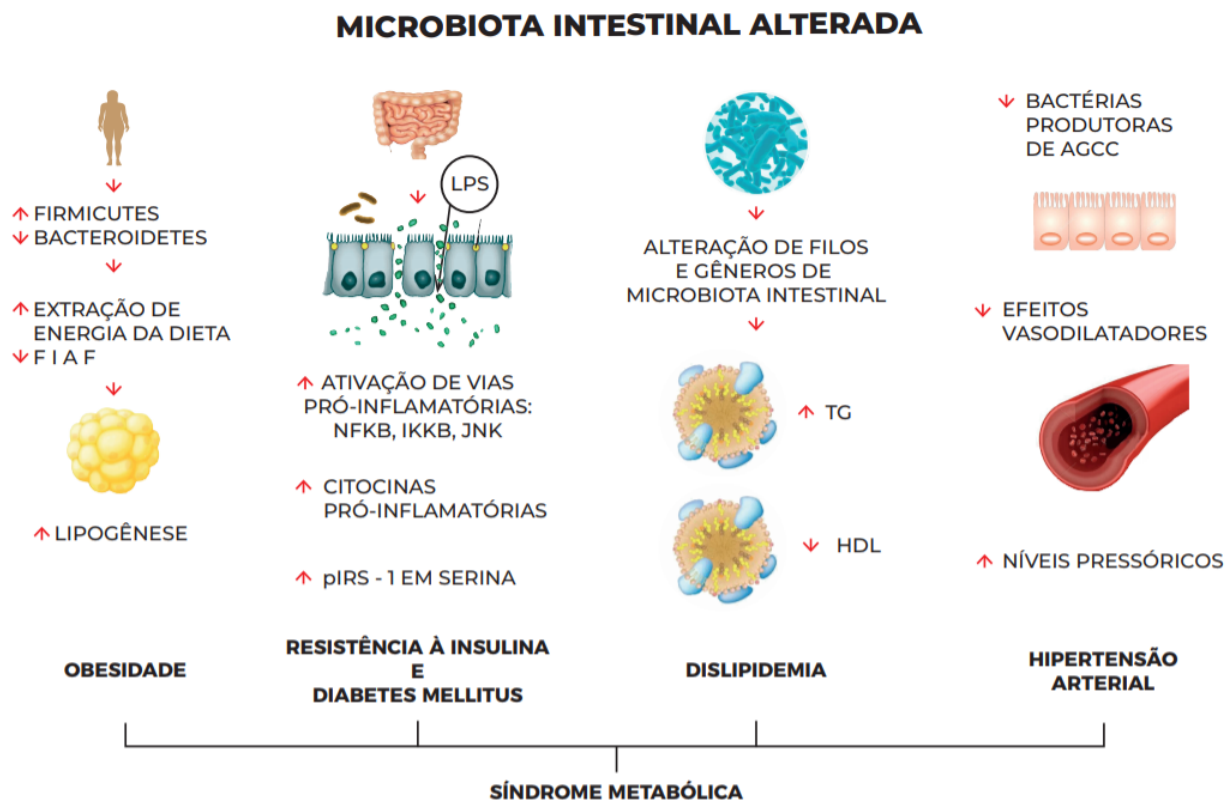
No quadro 1 são apresentados resultados de estudos clínicos que mostram as diferenças na composição da microbiota intestinal de indivíduos portadores de alterações metabólicas que caracterizam a SM. Os mecanismos que explicam a relação entre microbiota intestinal e SM estão ilustrados na figura 1.

Neste contexto, estudos clínicos e experimentais sugerem que a microbiota intestinal alterada pode culminar no surgimento ou no agravamento de parâmetros da SM, como obesidade^{32,33}, aumento da glicemia e diabetes mellitus^{46,48}, hipertensão arterial^{62,63} e dislipidemias^{55,57}. Não se sabe ao certo se a microbiota intestinal age como o fator iniciante da doença ou se na vigência das doenças crônicas ocorrem alterações na composição da microbiota intestinal⁸⁰.

Quadro 1 - Relação entre a composição da microbiota intestinal e síndrome metabólica em humanos.

Autor	Métodos	Descrição	Resultados
Le Chatelier et al. ⁷³	Sequenciamento de rRNA 16s	Comparação do microbioma de 169 dinamarqueses com obesidade e 123 sem obesidade.	15.894 genes distintos entre indivíduos eutróficos e com obesidade que apresentam microbiota menos variada. A baixa diversidade bacteriana associou-se com adiposidade, resistência à insulina, dislipidemia e fenótipo inflamatório.
Houet al. ⁷⁴	Sequenciamento de rRNA 16s	Comparação da microbiota de 87 crianças com obesidade e 56 sem obesidade. Avaliação da microbiota dos grupos de obesos conforme perda de peso.	As crianças com obesidade apresentam maior proporção de <i>Firmicutes</i> e um desequilíbrio da relação F/B quando comparadas ao grupo controle. A perda de peso levou ao aumento de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> .
Kimet al. ⁷⁵	Sequenciamento de rRNA 16s	Comparação da microbiota de pacientes hipertensos e normotensos (n=22)	O grupo de hipertensos possui menor proporção de bactérias formadoras de butirato, como <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia</i> e <i>Eubacterium</i> .
Allin et al. ⁷⁶	Sequenciamento de rRNA 16s	Comparação da microbiota de adultos com pré-diabetes e resistência à insulina (n=134) e indivíduos normoglicídicos (n=134).	36 gêneros bacterianos diferiram entre indivíduos do grupo controle e com diabetes e estes possuem menor proporção do gênero <i>Clostridium</i> e da bactéria <i>Akkermansia muciniphila</i> , bem como aumento de <i>Ruminococcus</i> . Os níveis de <i>Clostridium</i> se correlacionaram negativamente com as concentrações de glicose, TG, insulina e peptídeo C assim como HOMA-IR, CC e IMC. Por sua vez, <i>Ruminococcus</i> teve relação positiva com a glicemia, peptídeo C bem como HOMA-IR, HbA1c, CC e IMC.
Vrieze et al. ⁴⁷	Sequenciamento de rRNA 16s	Avaliação da microbiota de indivíduos obesos e com componentes da SM alterados (IMC, CC e glicemia de jejum). Transplante de microbiota intestinal de indivíduos eutróficos para o grupo de obesos. (n=20)	Após 6 semanas do transplante observou-se melhora na sensibilidade à insulina, aumento da proporção de bactérias produtoras de butirato, como <i>Eubacterium hallii</i> e <i>R intestinalis</i> . Assim, os dados confirmam que o aumento da diversidade bacteriana e da produção de butirato são importantes para melhoria da sensibilidade à insulina.
Org et al. ⁷⁷	Sequenciamento de rRNA 16s	O estudo relacionou a microbiota intestinal com metabólitos plasmáticos e síndrome metabólica utilizando um grupo de 531 homens finlandeses provenientes do estudo METSIM (<i>Metabolic Syndrome in Men</i>): 132 indivíduos apresentavam obesidade e 352 indivíduos intolerância à glicose.	Observou-se maior proporção de <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i> nos homens. A abundância de <i>Methanobrevilacter (archae)</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Peptococcaceae</i> e <i>Christensenellaceae</i> correlacionaram-se com concentrações mais baixas de TG. Em indivíduos com obesidade observou-se abundância maior de bactérias <i>Blautia</i> , <i>Tissierellaceae</i> e diminuição de <i>Archaeae</i> . Em indivíduos intolerantes à glicose, observou-se redução de <i>Ruminococcus</i> , <i>Christensenellaceae</i> e <i>Methanobrevilacter (archae)</i> .

Figura 1 - Relação da microbiota intestinal alterada e síndrome metabólica.



FIAF, Fasting Induced Adipose Factor; LPS, Lipopolissacarídeo; NFKB, Nuclear Factor Kappa B; IKKB, Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta; JNK, C-Jun N-Terminal Kinase; pIRS-1, Insulin Receptor Substrate 1 fosforilado em serina; TG, Triglicérides; HDL, High Density Lipoprotein; AGCC, Ácido Graxo de Cadeia Curta.

Suplementação de Probióticos e Síndrome Metabólica

O tratamento das doenças crônicas inclui estratégias comuns, como a perda de peso, alteração dos hábitos alimentares e prática de exercício físico, todavia, observa-se que algumas vezes pacientes respondem de formas diferentes ao tratamento proposto, e ainda não se sabe ao certo os motivos para tal⁸¹. Com isso, diversas pesquisas começaram a investigar os efeitos da suplementação de probióticos sobre desfechos clínicos⁸².

Os probióticos são definidos pela FAO/WHO como microrganismos vivos que residem no intestino e quando administrados em quantidades adequadas promovem benefícios à saúde⁸³. Os probióticos desempenham funções benéficas ao organismo, como: alterações da composição da microbiota intestinal, proteção contra agentes patogênicos, minimização de respostas inflamatórias e controle metabólico⁸⁴.

Mimami et al.⁸⁵ conduziram estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo em adultos com sobrepeso. Realizou-se a suplementação de cápsulas de *Bifidobacterium breve* (2×10^{10} UFC/dia) durante 12 semanas. Ao final da pesquisa, notou-se redução significativa da gordura corporal total no grupo intervenção, quando comparado ao grupo controle. Não houve associação significativa com marcadores plasmáticos, apenas uma tendência a menores valores de triglicérides e aumento de HDL-c no grupo suplementado.

Dados semelhantes foram encontrados no estudo controlado por placebo conduzido por Kim et al.⁸⁶. O grupo intervenção composto por voluntários com sobrepeso ou obesidade recebeu suplementação de *Lactobacillus gasseri* BNR17 (1010UFC/dia) durante 12 semanas. Ao final do estudo foi possível observar redução da circunferência da cintura, acompanhada de menor proporção de gordura visceral no grupo intervenção. Entretanto, as concentrações de triglicérides, HDL-c e glicose não foram alteradas significativamente no grupo com excesso de peso.

Já Kadooka et al.⁸⁷ mostraram que a suplementação de 200g/dia de leite fermentado, contendo *Lactobacillus gasseri* SBT2055 nas doses de 10^6 - 10^7 UFC, durante 12 semanas, levou a redução da gordura visceral da região abdominal, bem como redução da gordura corporal total, IMC, circunferências da cintura e do quadril em adultos. Além disso, ao cessar a suplementação, foi possível notar atenuação dos efeitos encontrados.

Em estudo randomizado e duplo cego controlado por placebo Sabico et al.⁸⁸ promoveram a oferta de 2g de um mix de probióticos, na forma de sachê em pó, duas vezes ao dia, por um período de 12 semanas em pacientes com DM2. O mix de probióticos foi composto pelas cepas de *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52 e W37, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis* W63 e W56, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* W24 e W19, *Lactococcus lactis* e *Lactococcus lactis* W58, na dosagem de $2,5 \times 10^9$ UFC/g. Os autores observaram diminuição modesta e significativa na relação cintura/quadril e redução da resistência à insulina avaliado por HOMA-IR no grupo suplementado, entretanto, não foram observadas diferenças significativas na glicemia, triglicérides plasmáticos, massa corporal e IMC.

Esses achados vão de encontro com o estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo de Tonucci et al.⁸⁹. Pacientes com DM2 receberam 120g/dia de leite

fermentado com *Lactobacillus acidophilus* La-5 e *Bifidobacterium animalis subsp lactis* BB-12 (10^9 UFC) durante 6 semanas. Após o período de intervenção, observou-se redução significativa das citocinas pró-inflamatórias, TNF- α e resistina, colesterol total, LDL-c e ausência de diferenças da hemoglobina glicada, quando comparado ao grupo controle. Estes resultados sugerem que a suplementação contribuiu de maneira positiva para controle do processo inflamatório e de alterações metabólicas.

Fuentes et al.⁹⁰ demonstraram que a suplementação de cápsulas de probióticos, uma vez ao dia, contendo as cepas *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, CECT 7528 e CECT 7529 (2×10^9 UFC), durante 12 semanas, em pacientes com hipercolesterolemia promoveu redução de 13,6% nas concentrações plasmáticas de colesterol total, quando comparado ao grupo placebo.

O estudo clínico, randomizado e duplo cego de Ivey et al.⁹¹ alocou homens e mulheres com sobrepeso em um dos seguintes grupos que receberam: (1) iogurte probiótico e cápsulas de probióticos, (2) iogurte probiótico e cápsulas de placebo, (3) leite convencional e cápsulas de probióticos e (4) leite convencional e cápsulas de placebo, durante 6 semanas. As cepas presentes no iogurte e no suplemento foram *L. acidophilus* La5 e *B. animalis subsp. lactis* BB12 nas doses de 3×10^9 UFC/dia. Após o período de intervenção, não se verificou associação significativa entre a suplementação de probióticos e/ou iogurte em homens e mulheres com hipertensão e a redução dos níveis pressóricos, bem como alteração no perfil lipídico de triglicérides e HDL-c, quando comparado ao placebo.

Aoyagi et al.⁹² avaliaram os efeitos do consumo de produtos lácteos fermentados com *Lactobacillus casei* estirpe Shirota, durante cinco anos, em uma população de 352 japoneses. Os pesquisadores alocaram os participantes em dois grupos, de acordo com o consumo de produtos lácteos fermentados: < 3 vezes/semana ou ≥ 3 vezes/semana. Ao final do estudo, foi possível observar que a incidência de hipertensão arterial foi de 6,1% no grupo que consumiu produtos lácteos com maior frequência e de 14,2% no grupo que consumiu com menor frequência. Verificou-se, portanto, que a incidência de hipertensão arterial foi significativamente menor nos indivíduos com maior consumo de produtos lácteos fermentados com probióticos comparado ao grupo que consumia em menor periodicidade.

Aihara et al.⁹³ realizaram uma pesquisa com pacientes hipertensos e alocaram, aleatoriamente, no grupo controle, que recebeu placebo, ou no grupo intervenção,

que recebeu diariamente seis cápsulas de leite em pó fermentado (12g) com *Lactobacillus helveticus* CM4, durante 4 semanas. Ao final do estudo, foi possível observar redução significativa da pressão arterial diastólica no grupo intervenção.

Todavia, há estudos que não encontraram efeitos positivos da suplementação de probióticos sobre o tratamento de parâmetros da SM. Stadlbauer et al.⁹⁴, em seu ensaio clínico, randomizado, dividiram os pacientes com SM em dois grupos: grupo intervenção que recebeu bebida láctea fermentada, 3 frascos de 65 ml por dia, contendo *Lactobacillus casei* Shirota, na dose de 10^8 UFC, durante 12 semanas, associado ao tratamento ambulatorial padrão para a SM e o grupo controle que recebeu apenas o tratamento ambulatorial padrão. O estudo não revelou efeito positivo do consumo da bebida láctea sobre a redução da permeabilidade intestinal e alterações significativas na diversidade das bactérias intestinais, quando comparado ao grupo controle.

Gobel et al.⁹⁵ em seu estudo randomizado e duplo-cego não encontrou associação positiva entre a suplementação *Lactobacillus salivarius* Ls-33 (10^{10} UFC/d), durante 12 semanas, e a pressão arterial, colesterol total, LDL-c, triglicérides, glicemia de jejum, resistência à insulina e marcadores inflamatórios, como TNF- α e IL-6, em adolescentes com obesidade.

Deste modo, considerando os estudos clínicos consultados nesta revisão a oferta de probióticos em cápsulas ou como componente de iogurtes promoveu efeitos positivos na atenuação dos fatores da SM, como: redução da gordura corporal^{84,86}, da gordura visceral^{85,86}, da circunferência da cintura⁸⁵, do IMC⁸⁶, da resistência à insulina⁸², da pressão arterial diastólica⁹³ e da inflamação⁸⁹. Nesses estudos foram utilizadas cepas de *Bifidobacterium breve* e *lactis* e *Lactobacillus gasseri* BNR17, SPT2055, assim como, *Lactobacillus lactis*, *bifidum*, *acidophilus*, *salivarius* e *casei*, em doses que variaram entre 10^6 UFC e 2×10^{10} UFC/ dia. A maior parte dos estudos realizaram um período experimental de 12 semanas, entretanto, um dos estudos realizou uma suplementação por 6 semanas⁸⁹, o que talvez possa explicar o fato de não se ter observado achados semelhantes aos demais trabalhos citados.

Em discordância com esses resultados, há estudos que não demonstraram resultados positivos da suplementação de probióticos sobre os parâmetros da SM, como redução de triglicérides^{85,95}, aumento de HDL-C^{85,91}, redução da glicemia^{85,88,85},

da resistência à insulina e inflamação⁹⁵, dos níveis pressóricos e hipertensão arterial^{91,95}, do peso corporal e IMC⁸⁸.

Desta forma, para o tratamento da SM torna-se necessário direcionar o olhar aos estudos que evidenciam seu efeito na microbiota intestinal, elucidando a necessidade de se criar estratégias para o atendimento nutricional do paciente com este perfil.

De acordo com o parecer técnico do Conselho Regional de Nutricionistas 3 (CRN-3)⁹⁶, a prescrição de probióticos compõe as atribuições do profissional nutricionista, para isso, recomenda-se que a quantidade mínima de probióticos a ser suplementada esteja em torno de 10^8 e 10^9 UFC/dia. Observa-se que grande parte dos estudos citados apresentaram uma dose diária de probióticos de acordo com a recomendação, portanto, as informações extraídas dos estudos analisados poderiam ser aplicadas na prática clínica do nutricionista, como uma possível estratégia para modulação de marcadores da SM, associados à conduta dietoterápica específica para cada caso.

Entretanto, cabe pontuar que alguns estudos suplementaram doses maiores de probióticos do que é sugerida^{79,82}. Sendo assim, os efeitos positivos encontrados poderiam ser atribuídos a dosagem elevada e não a um efeito natural da suplementação. Contudo, no estudo de Ivey et al.⁸⁵, a suplementação de uma quantidade elevada de probióticos, na dose de 3×10^9 UFC, não promoveu resultados positivos no controle das alterações metabólicas. Por fim, ressalta-se a divergência dos estudos que, com doses semelhantes de cepas de probióticos, apresentaram resultados distintos. Portanto, ainda não é possível associar positivamente a suplementação de probióticos com a melhora dos parâmetros da SM em todos os casos.

CONCLUSÃO

A suplementação de probióticos parece exercer efeitos terapêuticos sobre as alterações metabólicas presentes na SM, porém, não existe um consenso entre os estudos clínicos randomizados. São necessárias mais pesquisas clínicas e randomizadas, placebo controladas, para avaliar o real efeito da microbiota na gênese e no tratamento da SM, e que comprovem o real papel dos probióticos e seu mecanismo de ação.

REFERÊNCIAS

1. Agudelo-Ochoa GM, Giraldo-Giraldo NA, Barrera-Causil CJ, Valdés-Duque BE. Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspect Nut Hum*. 2016;18(2):205-222.
2. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness. *Shock*. 2007;28(4):384-393.
3. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-214.
4. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-180.
5. Kussmann M, Van Bladeren PJ. The Extended Nutrigenomics – Understanding the Interplay between the Genomes of Food, Gut Microbes, and Human Host. *Front Genet*. 2011;2(21):1-13.
6. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(51).
7. Sankar SA, Lagier JC, Pontarotti P, Raoult D, Fournier PE. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol*. 2015;38(4):276-286.
8. Candela M, Consolandi C, Severgnini M, Biagi E, Castiglioni B, Vitali B, et al. High taxonomic level fingerprint of the human intestinal microbiota by ligase detection reaction – universal array approach. *BMC Microbiol*. 2010;10(1):116.
9. de Vos WM, de Vos EAJ. Role of the intestinal microbiome in health and disease: From correlation to causation. *Nutr Rev*. 2012;70(1):45-56.
10. Peris-Bondia F, Latorre A, Artacho A, Moya A, D’Auria G. The Active Human Gut Microbiota Differs from the Total Microbiota. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22448.
11. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330-339.
12. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res and Pract*. 2014;2014: 943162.
13. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
14. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.
15. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J am med assoc*. 2001;285(19):2486-2497.
16. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome; 2005.

17. Lone JB, Koh WY, Parray HA, Paek WK, Lim J, Rather IA, et al. Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. *Microb Pathog.* 2018;124(1):266-271.
18. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans, *Endocr Ver.* 2018;39(2):133-153.
19. Noce A, Tarantino A, Tsague CD, Vasili E, De Lorenzo A, Daniele ND. Gut Microbioma Population: An Indicator Really Sensible to Any Change in Age, Diet, Metabolic Syndrome, and Life-Style, *Mediators Inflamm.* 2014;2014: 901308.
20. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16452-16463.
21. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA.* 2015;313(19): 1973-1974.
22. Ramires EKNM, Menezes RCE, Taíse GS, Silva GL, Marinho PM, Silveira JAC. Prevalência e Fatores associados com a Síndrome Metabólica na População Adulta Brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde – 2013. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018;110(5): 455-466.
23. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes and obesity: a comprehensive review. *Circulation.* 2016;133(2):187-225.
24. Sáez-Lara MJ, Robles-Sánchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):928.
25. Ley R, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-1023.
26. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Ova Y, Inoue H et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol,* 2015;15(100).
27. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017;17(1).
28. Louis S, Tappu RM, Machado AD, Huson DH, Bischoff SC. Characterization of the Gut Microbial Community of Obese Patients Following a Weight-Loss Intervention Using Whole Metagenome Shotgun Sequencing. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0149564.
29. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0154090.
30. Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, Galván-Rodríguez FM, Miranda-Brito C, Romano MC et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;37(7):1337-1346.

31. Finucane MM, Sharpton TJ, Laurent TJ, Pollard KS. A Taxonomic Signature of Obesity in the Microbiome Getting to the Guts of the Matter. PLoS ONE. 2014;9(1):e84689.
32. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027-1031.
33. Duca FA, Sakar Y, Lepage P, Devime F, Langelier B, Doré J et al. Replication of obesity and associated signaling pathways through transfer of microbiota from obese-prone rats. Diabetes. 2014;63(5):1624-1636.
34. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh P, Kaplan LM. Conserved Shifts in the Gut Microbiota Due to Gastric Bypass Reduce Host Weight and Adiposity. Sci Transl Med. 2013;5(178): 178ra41.
35. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in a etiology and potential therapeutic target. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(4):585-597.
36. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(44):15718-15723.
37. Halmos T, Suba. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. Orv Hetil. 2016;157(1):13-22.
38. Carvalho, Saad MJ. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. Mediators Inflamm. 2013.
39. Dâmaso AR, de Piano A, Campos RM, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of obese adolescents: effects on cardiovascular risk factors, inflammatory profile, and neuroendocrine regulation of energy balance. Int J Endocrinol. 2013;(1): 541032.
40. Viana LV, Paula TP, Leitão CB et al. Fatores determinantes de perda de peso em adultos submetidos a intervenções dietoterápicas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57(9): 717-721.
41. Cani DP, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. Pharmacology & Therapeutics. 2011;130(2):202-212.
42. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. Lipids Health Dis. 2016;15(108).
43. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. PLoS ONE. 2010;5(2):e9085.
44. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490(7418):55-60.
45. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature. 2013; 498(7452):99-103.

46. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C et al. Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. *Plos One*. 2013;8(8).
47. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913–916.
48. Most J, Goossens GH, Reijnders D, Canfora EE, Penders J, Blaak EE. Gut microbiota composition strongly correlates to peripheral insulin sensitivity in obese men but not in women. *Benef Microbes*. 2017;8(4):557–562.
49. Sedighi M, Razavi S, Navab–Moghadam F, Khamseh ME, Alaei–Shahmiri F, Mehrtash A et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog*. 2017;111:362–369.
50. Dao MC, Everard A, Aron–Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016;65(3):426–436.
51. Zhao S, Liu W, Wang J, Shi J, Sun Y, Wang W et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet–fed mice. *J Mol Endocrinol*. 2017;58(1):1–14.
52. Schneeberger M, Everard A, Gómez–Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM et al. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep*. 2015;5(16643):1–14.
53. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB et al. Cross–talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet–induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066–9071.
54. Lestean AM, Ciocoiu M, Sava A, Costea CF, Floria M, Tarniceriu CC et al. Implications of the Intestinal Microbiota in Diagnosing the Progression of Diabetes and the Presence of Cardiovascular Complications. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:5205126.
55. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(47):17737–17745.
56. Munõz–Garach A, Diaz–Perdigones C, Tinahones FJ. Gut Microbiota and type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(10):560–568.
57. Rebolledo C, Cuevas A, Zambrano T, Acuña JJ, Jorquera MA, Saavedra K. Bacterial Community Profile of the Gut Microbiota Differs between Hypercholesterolemic. *Biomed Res Int*. 2017.
58. Martínez I, Wallace G, Zhang C, Legge R, Benson AK, Carr TP. Diet–induced metabolic improvements in a hamster model of hypercholesterolemia are strongly linked to alterations of the gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(12):4175–4184.
59. Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids *Circ Res*. 2015;117(9):817–824.

60. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260–273.
61. Jamar G, Santamariana AB, Dias GC, Masquio DCL, Rosso VV, Pisani LO. Relationship between fatty acids intake and *Clostridium coccooides* in obese individuals with metabolic syndrome. *Food Res Int*. 2018;113:86–92.
62. Shen J, Tong X, Sud N, Khound R, Song Y, Maldonado-Gomez MX. Low-Density Lipoprotein Receptor Signaling Mediates the Triglyceride-Lowering Action of *Akkermansia muciniphila* in Genetic-Induced Hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1448–1456.
63. Honour J. The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension. *Endocrinology*. 1982;110(1):285–287.
64. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM et al. Gut microbiota dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340.
65. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, Venna VR, Petrosino JF, Bryan RM Jr et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics*. 2017;49(2):96–104.
66. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Fron Cell Infec Microbiol*. 2017;7(381).
67. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; (5).
68. Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2016;(2):469–474.
69. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*. 2017;(10):1964–1997.
70. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;(6):187–97.
71. Nutting CW, Islam S, Daugirdas JT. Vasorelaxant effects of short chain fatty acid salts in rat caudal artery. *Am J Physiol*. 1991; (2 Pt 2):561–567.
72. Mortensen FV, Nielsen H, Mulvany MJ, Hessov I. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries. *Gut*. 1990;(12):1391–1394.
73. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–546.
74. Hou YP, Ele QQ, Ouyang HM, Peng HS, Qun W, Li J et al. Human Gut Microbiota Associated with Obesity in Chinese Children and Adolescents. *Biomed Res Int*. 2017.

75. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci.* 2018;(6):701-718.
76. Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, Jensen BAH, Damgaard MTF, Bahl MI et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia.* 2018;(4):810-820.
77. Org E, Blum Y, Kasela Y, Mehrabian M, Kuusisto J, Kangas AJ et al. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biol.* 2017;18(70).
78. Wanderley E.M, Ferreira V.A. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciênc. Da Saúde Col.* 2010; 15(1) 185- 194.
79. Moura I.H et al. Prevalência de hipertensão arterial e seus fatores de risco em adolescentes. *Acta Paul Enferm.* 2015; 28(1):81-86
80. Festi D, Schiumerini R, Eusebi L H, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. A Gut Microbiota and Metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.*2014;20(43):16079 - 94
81. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.*2005;84(1):3-28
82. Delzenne,N,Neyrinck AM, Cani, PD.Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome.*Microb. Cell Fact.*2011;(10).
83. FAO/WHO. Joint FAO/WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001.
84. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.*2014;44(1): 1-8.
85. Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, Yamauchi K, Xiao JZ, Abe F, et al. Effects of *Bifidobacterium breve* B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health.* 2018;37(3):67-75.
86. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food.* 2018; 21(5):454-461.
87. Kadooka Y, Sato M, Oqawa A, Miyoshi M, Uenishi G, Oqawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2013;110(9):1696-703.
88. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, Yakout S, Alnaami AM, Alokajl MS, et al. Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial. *J Transl Med.* 2017;15(249).
89. Tonucci LB, Olbrich SKM, Licursi OL, Richa RSM, Duarte MHS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017;36(1):85-92.

90. Fuentes MC, Laio T, Carrión JM, Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr.* 2013;109(10):1866-1872.
91. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stoiceski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;25(1):46-51.
92. Aovagi Y, Park S, Matsubara S, Honda Y, Amamoro R, Kushiro A, et al. Habitual intake of fermented milk products containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people. *Benef Microbes.* 2017;8(1):23-29.
93. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahasgi R, Nakamura Y. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Am Coll Nutr.* 2005; 24(4):257-65.
94. Stadlbauer V, Leber B, Lemesch S, Trajanoski S, Bashir M, Horvath A. *Lactobacillus casei* Shirota Supplementation Does Not Restore Gut Microbiota Composition and Gut Barrier in Metabolic Syndrome: A Randomized Pilot Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141399.
95. Gøbel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):673-678.
96. Conselho Regional de Nutricionistas. Parecer Técnico CRN3 Nº12/2015 – Prescrição de Probióticos pelo Nutricionista [Internet]. 2015 [acesso 15 mar 2019]. Disponível.em: <http://www.crn3.org.br/Legislacao/PareceresTecnicos>.

Submissão: 03/07/2019

Aprovação: 26/12/2022