



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Miguel Huang

Alterações da microbiota intestinal após uso de fitoterápicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade: revisão sistemática

Rio de Janeiro

2022

Miguel Huang

Alterações da microbiota intestinal após uso de fitoterápicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade: revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Cintia Chaves Curioni

Coorientadora: Prof.^a Dra Cláudia dos Santos Cople-Rodrigues

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

H874	<p>Huang, Miguel. Alterações da microbiota intestinal após uso de fitoterápicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade: revisão sistemática/ Miguel Huang. – 2022. 115 f.</p> <p>Orientador: Cintia Chaves Curioni Coorientador: Cláudia dos Santos Cople Rodrigues. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Educação.</p> <p>1. Biblioteconomia – Brasil – Teses. 2. Ensino Universitário – Brasil – Teses. 3. Educação – Teses. I. Curioni, Cintia Chaves. II. Rodrigues, Cláudia dos Santos Cople III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Educação. IV. Título.</p>
bs	CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

Assinatura

Data

Miguel Huang

**Alterações da microbiota intestinal após uso de fitoterápicos em indivíduos
com sobrepeso e obesidade: revisão sistemática**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Aprovada em 10 de outubro de 2022.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a. Cintia Chaves Curioni (Orientadora)

Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dr.^a. Alessandra da Rocha Pinheiro Mulder

Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dr.^a. Gabriela Deutsch

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2022

RESUMO

HUANG, Miguel. **Alterações da microbiota intestinal após uso de fitoterápicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade**: revisão sistemática. 2022. 114f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Introdução: A obesidade está associada a uma série de comorbidades, sendo uma das principais causas de morte no mundo. A fitoterapia tem sido um tratamento menos oneroso e cada vez mais aplicada no tratamento contra a obesidade. Com o advento da bioinformática, microbiota intestinal tem revelado estar relacionada com a patogênese da obesidade. Discutir e descobrir os possíveis efeitos da fitoterapia na microbiota intestinal da população com excesso de peso pode abrir novas fronteiras na reversão e/ou minimização de processos obesogênicos. **Objetivo:** sistematizar estudos que avaliaram os efeitos da fitoterapia na microbiota intestinal de pessoas com sobrepeso e com obesidade e identificar os desfechos relacionados à antropometria e aos biomarcadores laboratoriais disponíveis. **Métodos:** Foi realizado um estudo de revisão sistemática norteado pela questão: “O uso da fitoterapia altera a composição da microbiota intestinal de pessoas com obesidade?” Os ensaios clínicos randomizados foram identificados e selecionados a partir de pesquisa em bases de dados eletrônicas. Os critérios de inclusão foram definidos pela estratégia PICOS (pacientes, intervenção, comparação, desfechos, desenho de estudo). A estratégia de busca usou a combinação de termos e palavras chaves relacionados à fitoterapia, microbiota intestinal e obesidade. Dois revisores realizaram de forma independente a triagem e seleção dos estudos, a extração de dados e avaliação do risco de viés. **Resultados:** Foram identificados 803 registros nas bases de dados. Após a remoção das publicações com duplicatas, leitura do título e/ou resumo, 13 publicações foram avaliadas integralmente, dos quais 5 foram consideradas elegíveis. Os fitoterápicos analisados foram: *Moringa oleifera*, *Scutellaria baicalensis*, *Schisandra chinensis* e *Punica granatum*. A análise da microbiota intestinal dos ensaios clínicos apresentou alta heterogeneidade taxonômica entre si, não sendo possível estabelecer parâmetros comparáveis. Os efeitos da *Schisandra chinensis* e da *Scutellaria baicalensis* na microbiota intestinal do grupo intervenção resultaram em alterações em determinados gêneros e espécies de bactérias, porém de forma diversa para cada participante. Nos artigos que analisaram a microbiota intestinal não houve alteração da diversidade bacteriana. Tampouco houve alterações significativas na antropometria e nos biomarcadores laboratoriais da população que recebeu a intervenção com os fitoterápicos. **Conclusão:** O presente trabalho revela que ainda são incipientes os ensaios clínicos envolvendo a fitoterapia, a microbiota intestinal e a obesidade. Estudos mais estratificados podem evitar a interferência de fatores confundidores e permitir novas descobertas sobre os efeitos da fitoterapia em dosagens e tempo de intervenção mais longos.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Fitoterapia. Obesidade. Dieta.

ABSTRACT

HUANG, Miguel. **Changes in the intestinal microbiota after the use of herbal medicines in overweight and obese individuals:** a systematic review. 2022. 114f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Introduction: Obesity is associated with several comorbidities, being one of the main causes of death in the world. Phytotherapy has been a less expensive alternative and increasingly applied in the treatment against obesity. Also, with the advent of bioinformatics, research on gut microbiota reveals a close relationship with the pathogenesis of obesity. Discussing and discovering possible effects of herbal medicine on the intestinal microbiota of the overweight population may open new frontiers in reversing obesogenic processes. **Objective:** to systematize studies that evaluated the effects of herbal medicine on the intestinal microbiota of overweight and obese people and identify outcomes related to anthropometry and available laboratory biomarkers. **Methods:** A systematic review study was carried out guided by the question: “Does the use of herbal medicine change the composition of the intestinal microbiota of people with obesity?” Randomized clinical trials were identified and selected from electronic database searches. Inclusion criteria were defined by the PICOS strategy (patients, intervention, comparison, outcomes, study design). The search strategy used a combination of terms and keywords related to herbal medicine, intestinal microbiota and obesity. Two reviewers independently performed the screening and selection of studies, data extraction, and risk of bias assessment. **Results:** 803 articles were identified in the databases. After removing duplicate publications, reading the title and/or abstract, 13 publications were fully evaluated, of which 5 were considered eligible. The herbs analyzed were: *moringa oleifera*, *scutellaria baicalensis*, *schisandra chinensis* and *punica granatum*. The analysis of the intestinal microbiota of the clinical trials showed high taxonomic heterogeneity among themselves, not being possible to establish comparable parameters. The effects of schisandra *Schisandra chinensis* and scutellaria *Scutellaria baicalensis* on the intestinal microbiota of the intervention group resulted in changes in certain bacterial genera and species, but in a different way for each participant. There was no change in the bacterial diversity of the host microbiota from the articles that carried out the research. There were also no significant changes in anthropometry and laboratory biomarkers of the population that received the intervention with herbal medicines. **Conclusion:** The present work reveals that clinical trials involving phytotherapy, intestinal microbiota and obesity are still incipient, whether for ethical or logistical reasons. More stratified studies can avoid interference from confounding factors and allow new discoveries about the effects of herbal medicine at longer dosages and intervention times.

Keywords: Gut microbiota. Phytotherapy. Obesity. Diet.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Mecanismos sugeridos para o papel da microbiota intestinal na etiologia da obesidade (Adaptado de KAHN, 2016)	21
Gráfico 1	Evolução das pesquisas com as palavras chave “fitoterapia” e “obesidade”	23
Gráfico 2	Evolução das pesquisas com as palavras chave “microbiota intestinal” e “obesidade”	23
Quadro 2	Tipos de análise de microbiota intestinal.....	34
Tabela 1	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática <i>Alterações da microbiota intestinal após uso de fitoterápicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade</i>	31
Tabela 2	Dados antropométricos e biomarcadores.....	36
Figura 1	Efeitos do uso dos polifenóis sobre a microbiota e o corpo.....	16
Figura 2	Ação sistêmica dos fitoterápicos.....	17
Figura 3	Fluxograma da pesquisa e seleção dos estudos.....	29
Figura 4	Risco de Viés dos estudos incluídos.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCA	Ácidos graxos de cadeia curta
APJ	Receptor da apelina
AMPK	Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato
ChREBP	Proteína de ligação ao elemento de resposta aos carboidratos
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
GABA	Ácido aminobutírico gama
GPR41/43	Receptores de proteína G-duplicado
FAF	Fator adiposo induzido pelo jejum
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1	Hemoglobina glicada alfa 1
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HOMA	Avaliação modelo da homeostase para resistência à insulina
IL-6	Interleucina-6
Ecb	Endocanabinóide
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
MCP-1	Proteína quimio atraiante de monócito
NT	Neurotransmissores
NFkB	Fator Nuclear kappa-B
OMS	Organização Mundial da Saúde
OTU	Unidade taxonômica operacional
OGU	Unidade operacional genômica
PPY	Peptídeo tirosina tirosina
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
rRNA	Ácido ribonucléico ribossomial
SREBP-1	Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1

SUS	Sistema único de Saúde
SM	Síndrome Metabólica
WHO	World Health Organization
TG	Triglicerídeos
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por
5-HT	inquérito telefônico
	5-Hidroxitriptamina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
1. Referencial teórico	10
1.1 Obesidade	10
1.2 Fitoterapia	14
1.3 Microbiota intestinal	18
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVOS	244
3.1 Objetivo geral	24
3.2 Objetivos específicos	244
4. METODOLOGIA	25
4.1 Desenho de Estudo	25
4.2 Critérios de Elegibilidade	25
4.3 Métodos de Busca para identificação de Estudos	26
4.4 Seleção de Estudos	26
4.5 Extração de Dados	27
4.6 Avaliação da qualidade e do risco de viés	277
4.7 Síntese de dados	28
5. RESULTADOS	29
5.1 Resultado das buscas	30
5.2 Características dos estudos incluídos	30
5.3 Risco de viés	33
5.4 Microbiota intestinal	33
5.5 Dados antropométricos e biomarcadores	36
5.6 Efeitos adversos	36
6. DISCUSSÃO	38
6.1 Limitações	40
7. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
<u> </u> APENDICE 1 - Estratégias de busca	Erro! Indicador não definido.
<u> </u> APENDICE 2. Artigo para publicação em periódico	Erro! Indicador não definido.

**APENDICE 3. Resumo para divulgação nos canais de
comunicação.....Erro!**

Indicador não definido.

INTRODUÇÃO

A obesidade é a principal doença metabólica da atualidade atingindo proporções pandêmicas. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que mais de 1,9 bilhão de adultos tinham excesso de peso. A obesidade está associada ao aumento do risco para o surgimento de outras doenças, como diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular, principais causas de morte em todo o mundo (GBD, 2018).

As estratégias essenciais para o tratamento da obesidade envolvem modificações no estilo de vida, como mudança para o padrão alimentar saudável, com predomínio de alimentos *in natura* ou minimamente processados, e a prática regular de atividade física. Existe uma crescente demanda no uso de plantas medicinais em diferentes doenças, inclusive nas endócrinas, apesar de já serem utilizadas há séculos no mundo oriental (ASTELL, 2013).

A microbiota intestinal, como um dos fatores biológicos relacionados na gênese da obesidade, é um potencial alvo terapêutico do uso da fitoterapia em tratamentos de distúrbios metabólicos como a obesidade (KUMAR, 2022), possibilitando novas pesquisas na área da saúde. A modulação intestinal pelo uso da fitoterapia pode auxiliar na regulação e na prevenção dos distúrbios metabólicos (PAYAB, 2020) ao favorecer o crescimento das bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que conseqüentemente regulam os diversos processos metabólicos e na imunidade (ESLICK, 2022).

Diante do exposto, a presente dissertação tem por objetivo realizar uma revisão sistemática, atualizando e compreendendo assim os efeitos da fitoterapia na microbiota intestinal de pessoas com sobrepeso e com obesidade.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.2 Obesidade

O sobrepeso e a obesidade podem ser definidos como “acúmulo excessivo de gordura corporal” (ABESO, 2016). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos tinham sobrepeso e, destes, mais de 600 milhões eram obesos. Estima-se que a prevalência da obesidade ultrapassou 30% em homens e mulheres nos países de alta renda, bem como em mulheres no sul da África, no Oriente Médio e norte da África. Considerada assim, como uma epidemia que acomete todas as camadas sociais no mundo todo (NCD-RisC, 2020; PAIM, 2020).

Em termos populacionais, a obesidade pode ser diagnosticada utilizando-se o Índice de Massa Corporal (IMC), que relaciona as medidas de peso e estatura do indivíduo. De acordo com a classificação da OMS para adultos, o IMC igual ou superior a 25 Kg/m² indica excesso de peso, e igual ou superior a 30 Kg/m² a obesidade (WHO, 2000).

A obesidade está associada ao surgimento de várias doenças como asma brônquica, osteoartrite, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e câncer, entre outras (NOUBIAP, 2022). Sendo responsável por cerca de 4,0 milhões de óbitos mundiais em 2015, representando 7,1% das mortes por qualquer causa. A doença cardiovascular foi a principal causa de morte relacionada ao elevado índice de massa corporal (IMC), correspondendo a 2,7 milhões de mortes. Globalmente, 41% das mortes relacionadas ao IMC decorreram de doenças cardiovasculares entre pessoas obesas. Em segundo lugar, aparece o diabetes mellitus contribuindo com 600 mil mortes (GBD, 2018).

De acordo com os resultados dos inquéritos nutricionais realizados no Brasil, observou-se que entre 2006 a 2019, a população brasileira classificada com obesidade saltou de 11,8% para 20,3%. Logo, o país quase dobrou o número de indivíduos com potencial quadro de comorbidades derivadas e/ou associadas a ela (BRASIL, 2019).

Segundo dados do estudo Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL (BRASIL, 2019), o excesso de peso constatado nas capitais brasileiras foi de 57,2%, sendo maior entre os homens (59,9%) do que entre as mulheres (55,0%). Observou-se taxas maiores na faixa etária até os 54 anos e menores com o aumento da escolaridade.

A frequência de adultos com obesidade foi semelhante entre os sexos feminino e masculino, 22,6% e 22,0% respectivamente. Verificaram aumento com a idade, principalmente até os 64 anos para mulheres (26,2%), e diminuição com o aumento da escolaridade (19,0%). Outro fator importante é o impacto econômico gerado pela obesidade, uma vez que eleva os custos médicos para o tratamento das comorbidades associadas e causa indiretamente a redução da capacidade laboral (NILSON, 2020).

Tradicionalmente, a obesidade tem sido atribuída ao desbalanço entre o aumento do consumo de calorias e o baixo gasto energético que leva ao acúmulo do tecido adiposo (BLÜHER, 2019). Entretanto, sabe-se que sua etiologia é multifatorial, o que requer um olhar mais amplo e abrangente sobre o indivíduo com obesidade. O estilo de vida ocidental com predomínio do sedentarismo; com consumo alimentar baseado em ultraprocessados em detrimento dos alimentos saudáveis *in natura*; com a exposição constante aos poluentes ambientais; com um perfil genético mais propício a obesidade; com a exposição aos disruptores endócrinos; com a presença do estresse crônico e da ansiedade associados a compulsão alimentar são alguns fatores etiológicos reconhecidamente associados ao sobrepeso e a obesidade (ASKARI, 2020; HEBEBRAND, 2021).

Um destaque no estudo da fisiopatogênese da obesidade é o tecido adiposo, que desempenha algumas funções fisiológicas importantes, e pode ser subdividido em tecido adiposo branco e marrom, localizado nas regiões subcutânea e visceral (WORKU, 2020). Como um órgão endócrino, descobriu-se que secreta adipocinas e citocinas envolvidas na fisiopatologia da obesidade, com ênfase para leptina, adiponectina, resistina, interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa -TNF- α (AL-MANSOORI, 2022). A disfunção neste tecido altera os níveis de secreção, levando ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (WEI, 2019).

A microbiota intestinal humana também compõe o rol de fatores envolvidos no estudo de relações causais para o desenvolvimento da obesidade, além de estar

relacionado a outras comorbidades (BALLINI, 2020). Estudos iniciais como o de TURNBAUGH (2006) tem buscado um fenótipo para o perfil de obesidade. Contudo, ainda não há consenso sobre a proporção predominante que esteja associada à obesidade (MAGNE, 2020).

A diferença observada na microbiota intestinal entre os indivíduos magros e obesos sugere que exista uma relação entre a microbiota intestinal e o equilíbrio do balanço energético. O aumento da razão entre os filos firmicutes e bacteroidetes em indivíduos com excesso de peso tem sido atribuído como um importante biomarcador na microbiota intestinal (CROVESY, 2020). Diversos mecanismos têm sido estudados para compreender a interação entre a microbiota intestinal e a gênese e/ou a perpetuação da obesidade (PINART, 2021). As respostas inflamatórias, a permeabilidade intestinal, o metabolismo lipídico, os hormônios da saciedade, entre outros aspectos, promovem o quadro obesogênico (TOKAREK, 2021).

Existem diversas propostas de tratamento para a obesidade, entre eles a mudança do estilo de vida que envolve modificação do padrão alimentar baseada na alimentação saudável, prática de exercícios físicos e alterações comportamentais (BURGESS, 2017). Outras terapias como uso de medicamentos e de cirurgias bariátricas também são cada dia mais utilizadas (VAZ, 2022; KONWAR, 2022).

Geralmente, as dietas restritivas dependem do envolvimento de outras medidas que estejam associadas à promoção do balanço energético negativo. As medidas podem variar desde um acompanhamento multidisciplinar intensivo (SLATER, 2022) a intervenções mais personalizadas (OSTENDORF, 2021). O controle de peso deve ser compreendido também como um processo educacional e mudança comportamental (FLORE, 2022). Infelizmente, a população em geral se inclina para uma solução de resultados mais rápidos, o que não é necessariamente sustentável em longo prazo. Algumas dessas dietas podem se concentrar apenas na perda de peso e ignorar a promoção geral da saúde e da mudança do padrão alimentar (WIECHERT, 2021).

Não existe um único tratamento dietético padrão que possa servir universalmente a todos os indivíduos obesos que promova a perda de peso (VAN BAAK, 2019). Com o advento da tecnologia, estudos sugerem que o

automonitoramento digital baseado em intervenções comportamentais se mostrou um método eficaz e de baixo custo para promover a perda de peso (BERRY, 2021).

A perda de peso foi diretamente ligada a melhoria de importantes indicadores de saúde e os resultados sugerem uma perspectiva promissora para a implementação desses tipos de intervenções digitais na prática assistencial. Técnicas e dispositivos que estimulem o envolvimento e o comprometimento do paciente podem resultar em algum efeito importante na redução do peso por meio do tratamento dietético (COUPE, 2019).

Já o tratamento farmacológico na obesidade atua como adjuvante nas terapias que visam mudança de hábitos de vida que contribuam de forma significativa para a perda ponderal de peso (MÜLLER, 2022). Os fármacos indicados para retardar a progressão da obesidade, se tornam ineficazes se o tratamento não envolver outras medidas de ação contra os fatores obesogênicos. Além disso, sabe-se que é imprescindível o uso destes medicamentos sempre sob acompanhamento de um profissional de saúde, para prescrever a opção mais adequada ao paciente (TAK, 2021).

A fitoterapia tem se mostrado uma alternativa segura para a busca do equilíbrio dos mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico e, portanto, a restauração da saúde da população com sobrepeso e obesidade (PAYAB, 2020). Além de apresentar resultados favoráveis na perda de peso, alguns fitoterápicos também se mostram eficazes, atuando na redução de biomarcadores de outras comorbidades derivadas da obesidade (ALLSOPP, 2014).

1.2. Fitoterapia

A palavra fitoterapia significa etimologicamente “*terapêutica com plantas*”, e pode ser definida como a ciência que estuda a utilização dos produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica para se prevenir, atenuar ou curar um estado patológico (BRASIL, 2018). O consumo de fitoterápicos tem aumentado em todo o mundo nos últimos anos. Nos países em desenvolvimento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 65 a 80% da população depende de medicamentos fitoterápicos como fonte primária de tratamento (RAHMAN, 2002).

Os fitoterápicos também requerem cuidados no tocante as certificações e evidenciação científica dos seus efeitos sob a saúde. O principal órgão que regulamenta o uso das plantas medicinais e seus derivados no Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tem como ação promover e cuidar da saúde da população, regulando os produtos e os serviços e, construindo o acesso ao público (BRASIL, 2014).

Entre 2013 e 2015, a procura pelos tratamentos à base de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) teve um crescimento de 161%, de acordo com o Ministério da Saúde (MAZIERO, 2020). Este crescimento se dá em escala mundial em função, sobretudo, do elevado custo da assistência médica privada, de infraestrutura precária dos serviços públicos e dos altos valores hospitalares (WHO, 2019). Além disso, existe uma busca por tratamentos mais naturais (BÜNTZEL, 2021). Entre 1999 e 2018 o número de países que criaram uma política nacional para a regulamentação da medicina tradicional e complementar aumentou quase 4 vezes, de 25 para 98 países representantes (WHO, 2019). A própria Organização Mundial da Saúde (OMS) tem incentivado os Estados membros a implantar prática integrativas e complementares nos seus sistemas de saúde com o objetivo de garantir uma vida saudável e a promoção do bem-estar para todos em todas as idades. O Brasil adotou as práticas integrativas e complementares em saúde há mais de 15 anos, tornando-se referência mundial (BRASIL, 2018).

Os fitoterápicos podem atuar no tratamento da obesidade em seis mecanismos: estimulando a termogênese, inibindo a atividade da lipase pancreática, reduzindo a ingestão de alimentos, reduzindo a absorção de gordura, aumentando a lipólise e diminuindo a lipogênese (APOVIAN, 2015). Estas ações se devem à presença dos metabólitos secundários presentes nas plantas, tais como flavonoides, saponinas, óleos essenciais, entre outros que desencadeiam alterações fisiológicas importantes (MIKAIL, 2022).

As plantas contêm compostos bioativos, polifenóis, fibras e polissacarídeos que exercem ações semelhantes aos prebióticos. Podem agir direta ou indiretamente tendo efeito antibacteriana ou estimulando determinada população bacteriana na prevenção e no tratamento de doenças relacionadas com a obesidade (RODRÍGUEZ-DASA, 2021).

Estudos comprovaram que, a partir do uso dos fitoterápicos, a microbiota intestinal pode gerar uma série de metabólitos capazes de regular a homeostase do corpo humano e o tratamento profilático de algumas doenças (LIN, 2019; XUEDONG, 2019). Além disso, os fitoterápicos podem modular a microbiota intestinal de forma direta ou indireta, promovendo ou inibindo o crescimento de espécies bacterianas específicas (XU, 2017). Tais alterações na composição populacional das bactérias têm o efeito de prevenir, reduzir ou anular efeitos patogênicos ao hospedeiro (MITHUL, 2021).

Os compostos fenólicos presentes nos fitoterápicos fazem parte de um dos grandes grupos de metabólitos secundários das plantas, derivados do ácido chiquímico ou mevalônico (PERES, 2004). Além de conferir o odor, o sabor e a coloração de diversas plantas, alguns flavonóides possuem propriedades medicinais, por sua atividade antialérgica, cardioprotetora, antidiabética, anti-inflamatória, antioxidante e capacidade de eliminação de radicais livres (EKALU, 2020).

Já foram bem documentados os mecanismos antimicrobianos pelos quais os polifenóis presentes em fitoterápicos modulam a microbiota intestinal (KOUDOUFIO, 2020; PLAMADA, 2021; MOLINARI, 2022). No contexto da obesidade, estas propriedades antimicrobianas têm sido associadas à prevenção da disbiose intestinal. Muitas bactérias oportunistas intestinais encontradas na obesidade são inibidas por dietas enriquecidas com polifenol (ZHANG, 2021). Os compostos polifenólicos também tem ação prebiótica, alterando a composição e a função bacteriana no TGI. Os efeitos provenientes dos metabólitos dos fitoterápicos produzidos pela microbiota intestinal melhoram a homeostase intestinal e a saúde cardiometabólica. A figura 1 ilustra a interação entre os polifenóis e os efeitos sobre a microbiota intestinal.

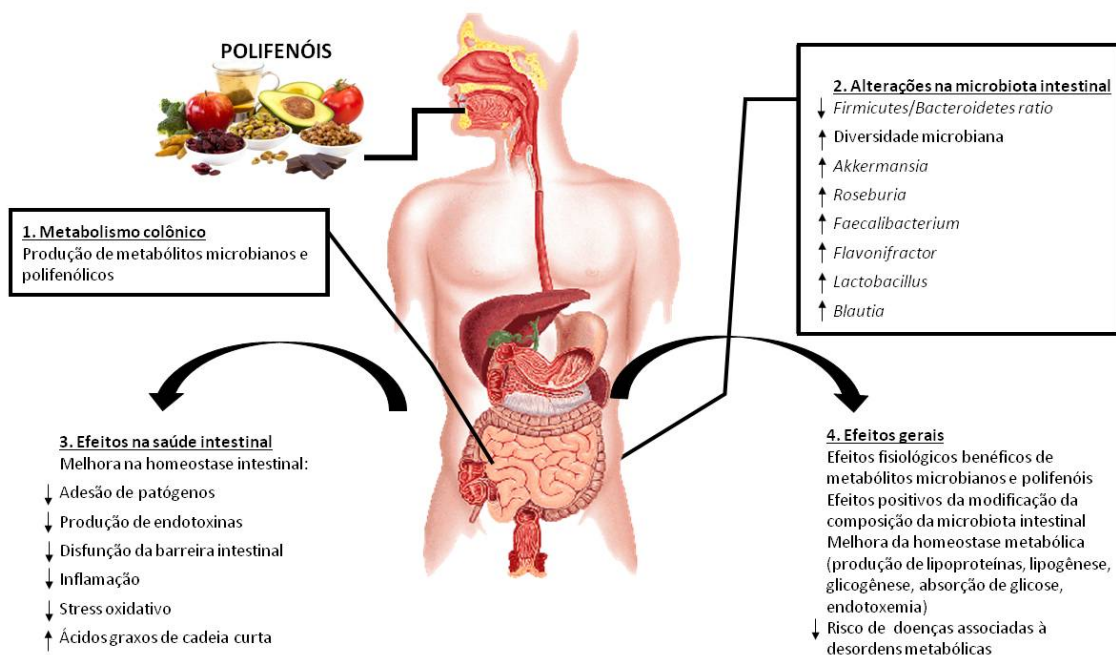
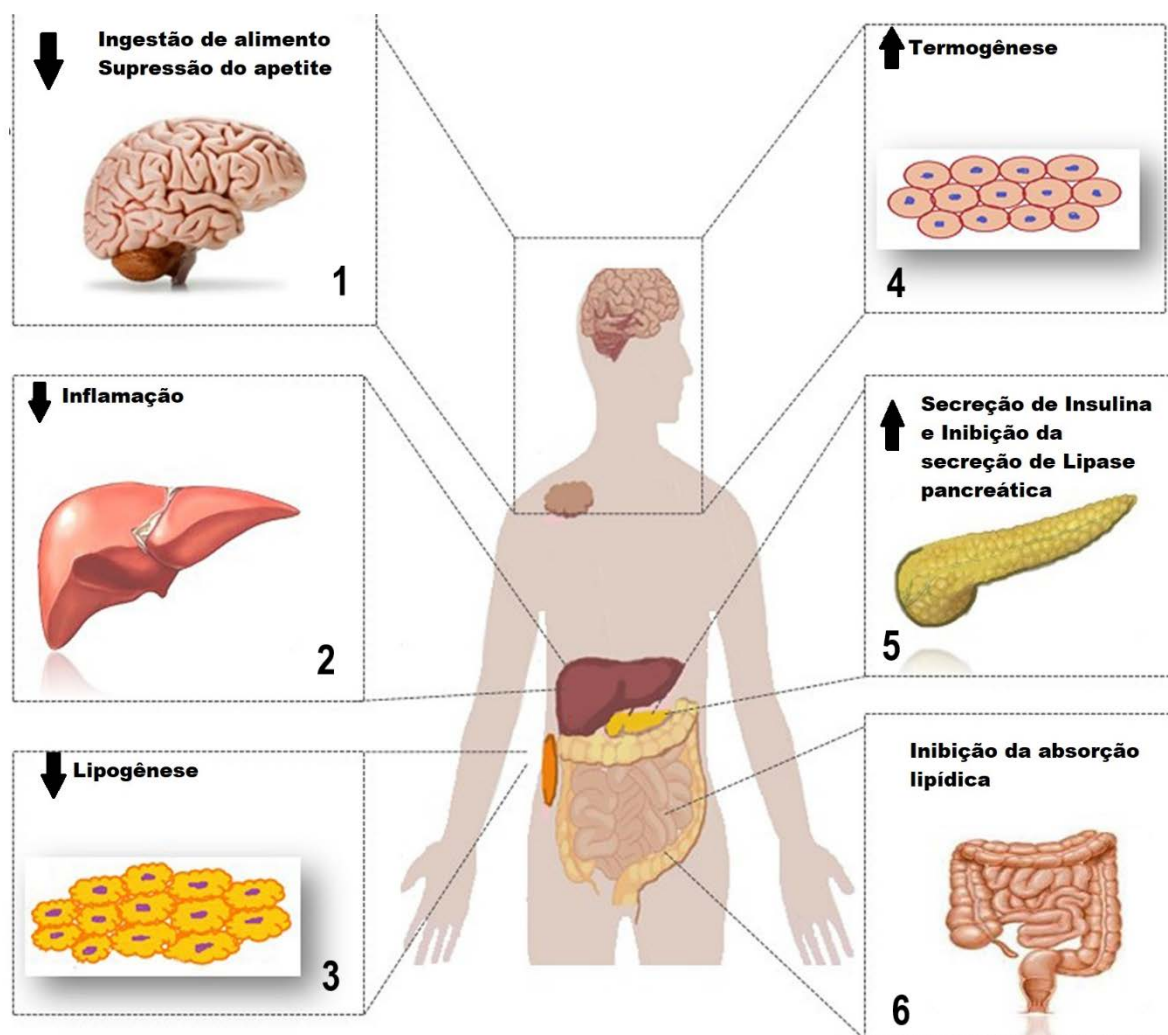


Figura 1. Efeitos do uso dos polifenóis sobre a microbiota e o corpo

Fonte: Adaptado de Koudoufio, 2020.

A interação entre a fitoterapia e a microbiota intestinal pode ocorrer de diversas outras formas, seja alterando a composição das bactérias e suas secreções (YANG, 2017), seja por meio da atuação de seus metabólitos no corpo, resultantes da digestão das plantas medicinais (WUWEN, 2019). Portanto, a modulação da microbiota intestinal por meio de fitoterápicos (AN, 2019) pode abrir novas fronteiras para a elaboração de medicamentos ou de drogas para o tratamento da obesidade. A figura 2 exemplifica alguns fitoterápicos e suas respectivas formas de ação e efeitos no tratamento contra a obesidade.



1	2	3	4	5	6
<i>Phaseolus vulgaris</i>	<i>Irvingia gabonensis</i>	<i>Hippophae</i>	<i>Kaempferia parviflora</i>	<i>Salvia hispanica</i>	<i>Capsicum oleoresin</i>
<i>Spinacia oleracea</i>	<i>Palmaria palmata</i>	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	<i>Aframomum melegueta</i>	<i>Rhusciriararia I</i>	<i>Fucus vesiculosus</i>
<i>Linum usitatissimum</i>	<i>Punica granatum</i>	<i>Phaseolus Vulgaris</i>	<i>Camellia sinensis</i>		<i>Allium sativa</i>
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	<i>Opuntia ficus indica</i>	<i>Garcinia Cambogia</i>	<i>Oolong tea</i>		<i>Mentha</i>
<i>Garcinia cambogia</i>	<i>Camellia sinensis</i>	<i>Camellia sinensis</i>			<i>Piper nigrum</i>

Figura 2. Ação sistêmica dos fitoterápicos

Fonte: PAYAB, 2020

1.3 Microbiota Intestinal

Com o advento da tecnologia desenvolvida para o estudo do sequenciamento do genoma humano, o conhecimento sobre os microrganismos que habitam o corpo humano vem evoluindo rapidamente. Atualmente é possível afirmar que cada indivíduo tem, em proporção, três células bacterianas para cada célula humana (SENDER, 2016). A forma como se constitui o microbioma do indivíduo é tão ou mais singular que a impressão digital, permitindo cada vez mais analisar a saúde de cada indivíduo por meio de sequenciamento genético que identificará a composição completa do microbioma (IHMP, 2014).

A microbiota intestinal abriga representantes dos domínios mais básicos da árvore evolutiva, divididos em *Archaea*, *Bacteria* e *Eukarya* (FAN, 2021), havendo classificações subsequentes pela ordem taxonômica. As bactérias são organismos procariontes, pertencentes ao domínio Bacteria. A taxonomia bacteriana classifica hierarquicamente a unidade mais básica como espécie, seguida por gênero, família, ordem, classe, filo, reino e domínio (GAJDÁCS, 2020).

A análise da microbiota também foi aperfeiçoada com o avanço da tecnologia em saúde. Historicamente, a identificação de bactérias dependia de métodos de cultura que muitas vezes falhavam em constatar certas bactérias que não cresciam em meios comuns (REZASOLTANI, 2020). Com o avanço das técnicas de sequenciamento de nova geração possibilitou o surgimento dos estudos de metagenômica e de microbioma que ganharam maior segurança. Atualmente a metodologia mais utilizada para as análises de microbioma é o sequenciamento direcionado denominado “16S rRNA amplicon sequencing” (HAN, 2020).

O gene 16S rRNA codifica uma subunidade ribossômica que é amplamente conservada entre as bactérias e contém regiões únicas para cada espécie bacteriana, intercaladas com regiões conservadas de sua sequência (WENSEL, 2022).

Outra técnica que também utiliza o sequenciamento de DNA é referida como o “shotgun” ou *Whole Genome Sequencing* (WGS). A diferença principal entre os dois métodos, classificados metagenômicos, é que este último realiza o sequenciamento genético de todos os microorganismos, abrangendo fungos e vírus (DURAZZI, 2020).

Os avanços tecnológicos permitem estudos cada vez mais precisos e detalhados, como expressão gênica (metatranscriptômica), metabólitos produzidos (metabolômica) ou estrutura e função celular (proteômica). Por analogia, pode se dizer que estas são técnicas de estudos funcionais da microbiota intestinal, enquanto a metagenômica busca desvendar a composição e estrutura das bactérias do intestino (WAITZBERG, 2021). Como as técnicas mais avançadas ainda são muito caras, os estudos utilizando metagenômica são mais abundantes (AMOS, 2020).

Os resultados são representados em unidades taxonômicas operacionais (OTUs), que é uma sequência que identifica um organismo geralmente no nível de gênero ou espécie (KIOUKIS, 2022). Um estudo mais recente propõe uma abordagem independente de classificação taxonômica, denominadas unidades genômicas operacionais (OGU). Essa estratégia possibilitará uma redução significativa de custo para o sequenciamento metagenômico, possibilitando assim, estudos em escala sem precedentes (ZHU, 2022).

Formado por variadas espécies de microorganismos, incluindo bactérias, leveduras e vírus (RINNINELLA, 2019), o cólon é a região do trato gastrointestinal com a maior densidade microbiana. Esse fato se deve ao pH neutro e a abundante presença de nutrientes que favorecem a proliferação microbiana (WILLEM, 2022).

Representando cerca de 70% do total de bactérias no corpo humano, a microbiota intestinal tem sido estudada na etiologia da obesidade (BLIESNER, 2022), uma vez que essas bactérias apresentam papel importante na fisiologia humana, como a digestão e o metabolismo (MARTIN, 2019). Estas bactérias influenciam no desenvolvimento dos distúrbios metabólicos como alteração da produção de energia da dieta, desequilíbrio na composição do tecido adiposo, processos inflamatórios, além de participar da regulação do apetite por meio do eixo intestino – cérebro (ASADI, 2022).

A partir de um estudo *in vivo* que comparou o perfil de microbiota intestinal de camundongos obesos e magros (LEY, 2005), diversos outros artigos científicos foram descritos na tentativa de estabelecer um padrão para a proporção de Firmicutes e Bacteroidetes presentes na população bacteriana intestinal (XU, 2022). Este foco se deve ao fato de que cerca de 90% dos filos bacterianos intestinais

pertencem a estes dois grupos, sendo alvo de alterações mais significativas na modulação da microbiota intestinal (GENG, 2022).

O sistema neuronal é capaz de regular o gasto energético por meio dos neurotransmissores e de outros neuropeptídeos produzidos pela microbiota intestinal (WACHSMUTH, 2022). Substâncias reguladoras liberadas pela microbiota influenciam as regiões do cérebro responsáveis pelas funções cognitivas, pelas emoções e pelo consumo alimentar (DALILE, 2019). O balanço energético negativo ocasionado pelo aumento da atividade física ou pela redução do consumo alimentar, desempenha papel vital na reversão da obesidade (CAPRARA, 2021; KARIM, 2021).

O eixo intestino-cérebro pode influenciar no tratamento da obesidade a partir dos metabólitos gerados pela microbiota intestinal. Esta relação envolve a participação dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), do ácido γ -aminobutírico (GABA), da serotonina (5-HT) e de outros neurotransmissores (NTs), que possuem diferentes efeitos periféricos e centrais modificando o metabolismo do hospedeiro e a regulação central do apetite (RICHARDS, 2021).

Além disso, podem levar a outros efeitos periféricos, como aumento da produção de leptina pelo tecido adiposo ou diminuição da produção de grelina no estômago (BLISS, 2018).

A microbiota intestinal também influencia na saúde mental dos indivíduos devido o eixo intestino-cérebro. Reconhece-se os benefícios da modulação intestinal e da administração de psicobióticos no tratamento da ansiedade, da depressão e do estresse crônico (VAN SON, 2021). Os efeitos incluem melhora do humor, redução dos *scores* de depressão e de ansiedade, redução dos hormônios do estresse, melhora do desempenho neurocognitivo, redução das alterações de memória induzidas pelo estresse e redução da inflamação (PAPALINI, 2019).

Os estudos têm demonstrado que a bioatividade e biodisponibilidade dos fitoterápicos podem ser positivamente influenciadas pela modulação da microbiota intestinal (ZHENG, 2020). Por exemplo, algumas plantas medicinais com propriedades hipoglicêmicas, que aumentam a sensibilidade à insulina e reduzem a glicemia (HUI, 2009) podem ser beneficiadas pela composição bacteriana na farmacocinética fitoterápica.

O quadro 1 apresenta os possíveis mecanismos do papel da microbiota intestinal na etiologia da obesidade.

Quadro 1. Mecanismos sugeridos para o papel da microbiota intestinal na etiologia da obesidade (Adaptado de KAHN, 2016)

	MECANISMO PROPOSTO	MEDIADORES	FONTE DOS MEDIADORES	ÓRGÃO/TECIDOS ALVO	EFEITOS SISTÊMICOS/LOCAIS
METABÓLICO	Aumento da produção de AGCC	Hidrolase glicolítica bacteriana	Cólon, íleo distal e reto	Colonócitos	↑ Armazenamento energético, energia para colonócitos, alteração no metabolismo do colesterol
	Oxidação de ácidos graxos musculares	↓ AMPK	Intestino delgado	Fígado, músculos	↓ Oxidação de ácidos graxos musculares
	Circulação de ácido biliar	Produção secundária de ácido biliar	Cólon, íleo distal e reto	Cólon	Transporte reverso do colesterol
	Expressão da ChREBP/SREBP-1	↑ Absorção de glicose	Fígado	Fígado	↑ Lipogênese hepática
INFLAMATÓRIO	Inflamação crônica de baixo grau	LPS, NF-kappaB e TNF- α mRNA	Cólon, íleo	Endotélio, Hipotálamo (?)	Hiperfagia, endotoxemia metabólica
	↑ tônus do sistema endocanabióide (Ecb)	LPS bacteriano	Cólon, Íleo	Estômago, Intestino grosso e delgado	↑ Permeabilidade intestinal e expressão do mRNA de APJ
	Supressão do Fiaf (Fator adipocitário induzido pelo jejum)	Células colônicas L	Cólon	Tecido adiposo	↑ Lipólise ↓ Oxidação dos ácidos graxos musculares
HORMONAL	↑ PYY	Centro da saciedade	Íleo, Cólon	Hipotálamo	↓ Appetite ↓ Motilidade gástrica e ↓ Esvaziamento intestinal
	Expressão da proteína G e receptores acoplados 41 e 43 (GPR41 e GPR43)	AGCC (atuando como ligante)	Cólon, Íleo distal e reto	Fígado, cérebro	↑ Peptídeo YY (PYY) ↑ Lipogênese hepática de novo

AGCA: ácidos graxos de cadeia curta AMPK: proteína quinase ativada por adenosina monofosfato ChREBP: Proteína de ligação ao elemento de resposta aos carboidratos SREBP-1: ácido ribonucléico ribossômial LPS: lipopolissacarídeo NF-kappaB:

fator nuclear kappa-B TNF- α mRNA: mensageiro RNA APJ: receptor de apelina PYY: peptídeo tirosina tirosina GPR41/43:
receptores de proteína G-duplicado

2. JUSTIFICATIVA

A obesidade é um importante problema de saúde pública e a busca por novas formas de prevenção e de tratamento tem crescido nas últimas décadas, entre eles a análise da microbiota intestinal e o uso de fitoterápicos.

A microbiota intestinal abriga a maior parte do microbioma humano, sendo alvo principal dos estudos de sua associação com diversas doenças. O desequilíbrio da população bacteriana (disbiose), desempenha papel importante na fisiopatologia da obesidade. Contudo, a relação entre a microbiota intestinal e a obesidade revela-se uma questão complexa, em que novas variáveis surgem a cada dia, o que dificulta as análises dos resultados dos recentes estudos.

Já a fitoterapia é uma prática milenar, que sempre foi empregada no contexto do cuidado com a saúde, pois exerce múltiplos efeitos por meio de atividade anti-inflamatória, antioxidante, imunomodulatória, cicatrizante, antiproliferativa e antitumoral. Reconhece-se que diversas plantas possuem ação terapêutica provenientes de seus metabólitos secundários que podem ajudar, inclusive, no tratamento de doenças crônicas como a obesidade.

Entender os efeitos da fitoterapia sobre a microbiota intestinal pode extrapolar a perda ponderal, como por exemplo, exercer as atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, importantes no tratamento da obesidade, que se reconhece ser uma doença inflamatória de baixo grau. Além disso, também permitirá estabelecer níveis mais seguros na prescrição de fitoterápicos associados aos tratamentos convencionais.

Estabelecer a relação entre a obesidade, microbiota intestinal e a fitoterapia nesta revisão sistemática poderá ajudar na identificação dos possíveis fitoterápicos que atuam modulando a microbiota intestinal e conseqüente melhoram o quadro clínico da obesidade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Sintetizar e sistematizar os ensaios clínicos que avaliaram o efeito da fitoterapia sobre a microbiota intestinal em indivíduos com excesso de peso.

3.2. Objetivos Específicos

- Discutir os efeitos da fitoterapia sobre a diversidade e abundância relativa em termo de filos, famílias, gêneros e espécies analisados;
- Identificar os desfechos relacionados à antropometria e a biomarcadores laboratoriais;
- Descrever os efeitos adversos do uso da fitoterapia nos estudos investigados.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho De Estudo

O estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura que foi conduzida e relatada de acordo com as diretrizes PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Além disso, para garantir a transparência e não duplicidade da publicação, bem como para minimizar a presença de vieses durante sua execução, o protocolo foi registrado publicamente na base de registro de revisões sistemáticas “*International prospective register of systematic reviews – PROSPERO*” (CRD42022298264).

A seguinte questão norteou a pesquisa: *o uso da fitoterapia altera a composição da microbiota intestinal de pessoas com obesidade?*

4.2. Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram definidos seguindo o acrônimo PICOS:

- Pacientes: adultos (maiores de 18 anos), de ambos os gêneros, que apresentem diagnóstico de sobrepeso ou de obesidade (IMC acima de 25 kg/m²).
- Intervenção: qualquer agente fitoterápico, usado sozinho ou em combinação com outros fitoterápicos ou outras formas de tratamento, para o tratamento da obesidade e suas possíveis alterações sobre a microbiota intestinal.
- Comparação: placebo, outro agente fitoterápico ou outra intervenção.
- *Outcomes/Desfechos*:

Desfecho primário – alterações da microbiota intestinal, redução de espécies patogênicas, proporção dos filos *firmicutes* e *bacteroidetes*, diversidade (índice de Chao, Simpson e Shannon) e abundância de bactérias produtoras de butirato.

Desfechos secundários – medidas antropométricas e principais biomarcadores laboratoriais relacionados a comorbidades derivadas da obesidade. Também serão investigados os efeitos adversos uma vez que os

níveis de dosagens e formas farmacêuticas dos fitoterápicos podem elevar a toxicidade ou causar reações sinérgicas.

- Study design / Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados serão elegíveis para inclusão nesta revisão.

Critério de exclusão: intervenções com constituintes isolados de origem vegetal (não a planta inteira), óleos vegetais e outros suplementos dietéticos (como fibras ou proteínas); estudos com pacientes que tenham sido submetidos aos diferentes tipos de cirurgia bariátrica ou a outras cirurgias no trato gastrointestinal.

4.3. Métodos de busca para identificação de estudos

A identificação dos estudos foi realizada nas bases de dados *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, incluindo *Cochrane Controlled Trials Register*, *Scopus* e *Web of Science*.

As listas de referências dos ensaios clínicos relevantes e revisões também foram consultadas. Não houve restrição de idioma e data de publicação para a busca bibliográfica.

Na estratégia de busca foi utilizada uma combinação de termos (*MeSH Terms* e *emtree terms*) e palavras chaves: termos relacionados à fitoterapia AND termos relacionados à microbiota AND termos relacionados à obesidade.

As estratégias completas se encontram no Apêndice 1.

4.4. Seleção de estudos

Os resultados encontrados nas bases de dados foram exportados para um gerenciador de referências (Rayyan QCRI) para identificação e quantificação dos estudos repetidos, e posterior, seleção dos elegíveis. A seleção foi realizada de forma independente por dois revisores (MH e CCC) em duas etapas: 1) avaliação dos títulos e dos resumos de todos os estudos identificados; 2) avaliação do texto completo daqueles com indicativo de elegibilidade identificado na etapa 1. Os estudos relevantes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão pré-

estabelecidos, quando de acordo com os dois revisores. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso com a participação de um terceiro revisor (CSCR).

4.5. Extração de Dados

A extração dos dados selecionados nos estudos foi feita por um revisor (MH) e checada por um segundo revisor (CCC) a partir da leitura na íntegra dos artigos incluídos, com o auxílio de um formulário, padronizado construído para esse fim. Os seguintes dados foram registrados: identificação do estudo (título do artigo, nomes dos autores e ano do estudo), país do estudo, população e subgrupo (tamanho, idade e sexo), intervenção testada e suas características (tipo, dose, composição, duração, forma e momento de administração), características do grupo controle, bem como de qualquer intervenção de comparação que possa ter recebido, possíveis fatores de modificação do efeito testado (características metodológicas), dados clínicos utilizados para avaliação do desfecho e resultados encontrados, além de conflitos de interesse e fontes de financiamento.

4.6. Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado de forma independente por dois revisores (MH e CCC) para cada estudo utilizando a ferramenta proposta pela Cochrane revisada em 2019 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials – RoB 2*). A ferramenta está estruturada em cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés devido à dados faltantes; (4) viés na mensuração do desfecho; (5) viés devido ao relato seletivo dos resultados. O risco de viés será classificado usando critérios pré-determinados e resultará no seguinte julgamento: baixo risco de viés; algumas preocupações; e alto risco de viés.

4.7. Síntese de dados

Para a análise dos dados, uma abordagem narrativa foi usada para resumir o efeito das intervenções. Uma vez que os estudos foram muito heterogêneos, não foi possível realizar uma síntese quantitativa.

A fim de padronizar os resultados, para os dados contínuos das variáveis bioquímicas e antropométricas foi extraída a diferença das médias para o grupo intervenção e para o grupo controle entre o início e o fim do seguimento (mudança média da variável: média final – média na linha de base), assim como a diferença do desvio padrão (DP) no mesmo período. Geralmente, a diferença do DP não é apresentada (HIGGINS, 2021) e para calculá-lo, foi utilizada a seguinte fórmula (BORENSTEIN, 2009):

$SD_{change} = \sqrt{[(SD_{baseline})^2 + (SD_{final})^2 - (2 \times r \times SD_{baseline} \times SD_{final})]}$, onde:

SD_{change} significa o DP das alterações médias da linha de base, $SD_{baseline}$ representa DP da média na linha de base, SD_{final} é o DP da média após o seguimento e o r simboliza correlação entre os valores da linha de base e o seguimento; esse valor de correlação geralmente não é apresentado nos estudos. Como os valores $SD_{baseline}$ e SD_{final} eram conhecidos, o valor SD_{change} foi calculado atribuindo-se um valor de 0,7 ao r na fórmula (BORENSTEIN, 2009), para fornecer uma estimativa conservadora como já realizado por revisões sistemáticas anteriores (BERLIM, 2017; PAPADOPOULOS, 2020).

Para estimar o efeito do tratamento, foi calculada a diferença média entre o grupo intervenção e controle com o seu respectivo intervalo de confiança no nível de 95%. Essa análise foi realizada automaticamente no software Review Manager - RevMan 5.4.1.

5. RESULTADOS

5.1. Resultado das buscas

Na etapa preliminar de busca de artigos foram identificados 803 registros nas bases de dados. Após a remoção das publicações com duplicatas, foram triados 570 publicações de acordo com os critérios pré-estabelecidos para elegibilidade. Destas, 557 foram excluídas após leitura do título e/ou resumo. Desta forma, 13 publicações foram avaliadas por completo, dos quais 8 foram excluídos.

Ressalta-se que, ainda nesta fase de análise dos documentos, houve tentativa de contato com autores de 2 publicações que estavam com dados insuficientes na apresentação de resultados da microbiota intestinal. Ambas não lograram sucesso, sendo uma por motivo de perda dos dados (REBELLO, 2015) e outra por apresentar dados em língua estrangeira adversa ao domínio para tradução (SONG, 2014). Sendo assim, 5 publicações provenientes de 4 estudos foram incluídas na revisão (figura 3).

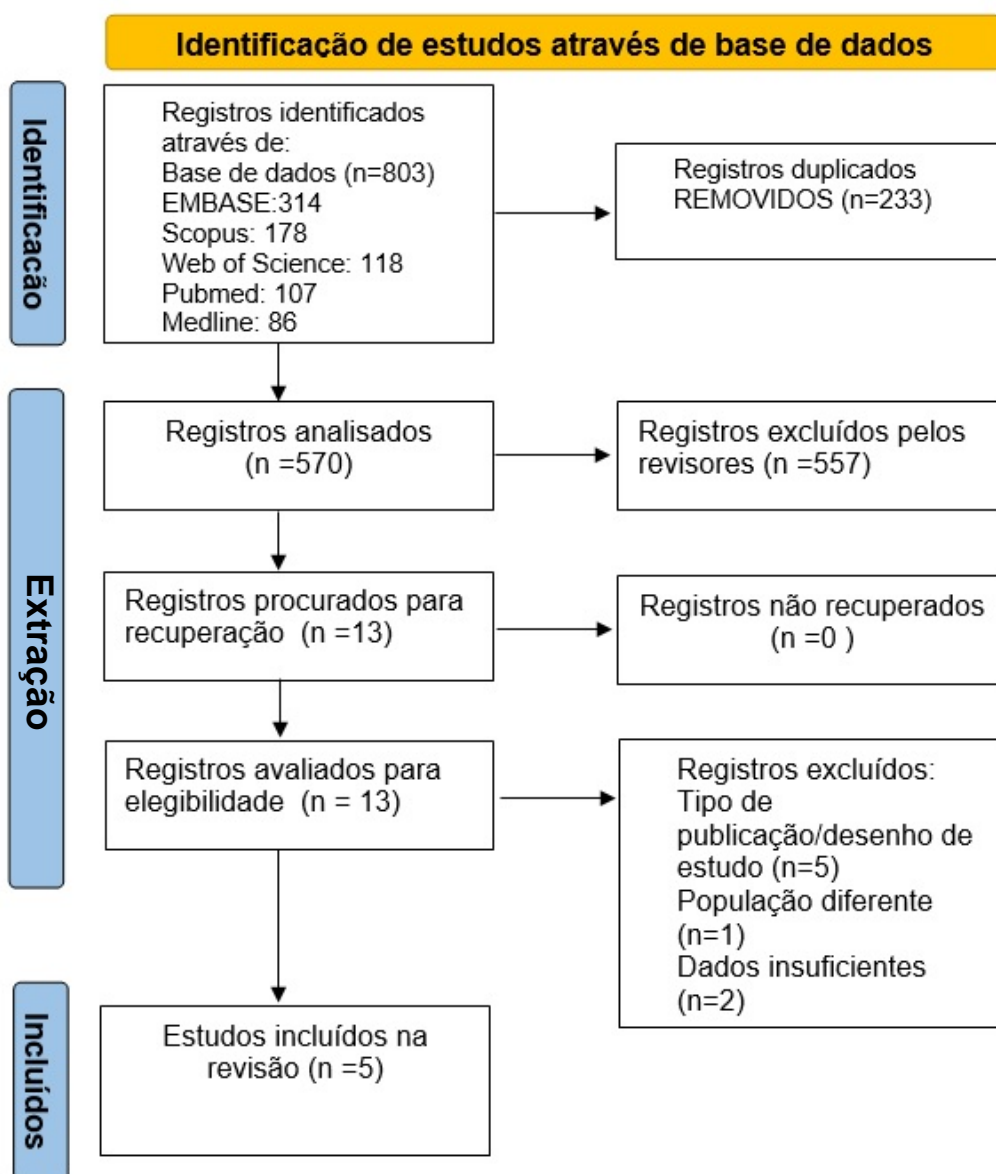


Figura 3. Fluxograma da pesquisa e seleção dos estudos.

5.2. Características dos estudos incluídos

Dois estudos caracterizaram-se como ensaios clínicos randomizados paralelos, duplo cegos e dois estudos apresentaram desenho cruzado (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018; SHIN, 2019). Caracterizaram-se por terem sido publicados a partir de 2015 e realizados em dois países de origem: Coréia do Sul e Espanha. A faixa etária estudada foi bastante heterogênea, tendo o estudo de Shin (2019) apresentado a maior variação (de 20 a 75 anos). Somente o artigo de Song (2015)

incluiu exclusivamente o sexo feminino, tendo os demais englobaram ambos os sexos. Dois estudos se limitaram à população com sobrepeso.

Ressalta-se que foram encontradas duas publicações complementares de um mesmo estudo (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018). Um dos estudos demonstrou que o consumo de extrato de romã diminuiu a endotoxemia em indivíduos com excesso de peso, remodelando a microbiota intestinal. O outro estudo revelou alterações na população de *Gordonibacter* após o consumo do fitoterápico, correlacionados aos metabólitos (urolitina) derivados dos elagitaninos presentes na romã.

Os fitoterápicos estudados foram: *Moringa oleifera* (GOMÉZ-MARTÍNEZ, 2021), *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016, 2018) *Scutellaria baicalensis* (SIHN, 2019) e *Schisandra chinensis* (SONG, 2015).

No estudo de Gómez-Martínez (2021), o fitoterápico *Moringa oleifera* foi oferecido em cápsulas de 400 mg, sendo os participantes instruídos a tomarem 2 cápsulas antes das 3 principais refeições (desjejum, almoço, jantar), durante 12 semanas. Já o estudo de González-Sarrías (2016; 2018) caracterizou-se como sendo cruzado, onde os participantes receberam 450 mg diárias do fitoterápico *Punica granatum* durante 3 semanas e, após período de *wash out* de 3 semanas, outra dose diária com 1.800 mg ao longo de 3 semanas. De forma análoga, no estudo de Shin (2019), a *Scutellaria baicalensis* foi testada em associação ao uso de metformina em um ensaio cruzado. A dosagem foi de 3.520 mg/dia durante 8 semanas, seguidos de 4 semanas de *wash out*, e mais 8 semanas com placebo. Em ambos os períodos a dosagem de metformina foi mantida de acordo com a prescrição médica prévia de cada participante. No estudo de Song (2015), o fitoterápico *Schisandra chinensis* foi oferecida em bolsas líquidas de 100 ml (2 unidades), contendo cerca de 6.700 mg de extrato seco, consumidas diariamente durante 8 semanas pelos participantes. Os detalhes de cada estudo são descritos na Tabela

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática *Alterações da microbiota intestinal após uso de fitoterápicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade*

Autor, ano País	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)	Sexo	Comorbidades	N Inicial / N Final (% Dropout)	Intervenção / Controle	Dosagem	Duração
GÓMEZ-MARTÍNEZ, 2021 Espanha	45 a 70	28.6±3.8 (intervenção) 29.4 ±4.0 (controle)	M: 29; F:36	Pré-diabetes mellitus	17 / 12 (29,41)	<i>Moringa oleifera</i>	2.400mg/dia	12 semanas
GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018 Espanha	> 40	28.5±1.1 (27.1-29.9) sobrepeso 33.2±3.3 (30.6-43) obeso	M: 32; F:17	-	40 / 28 (30)	<i>Punica granatum</i> /	450mg/dia (3 semanas) 1,8g/dia (3 semanas)	24 semanas (3 semanas de wash out entre as doses)
SHIN, 2019 Coréia do Sul	20 a 75	25.62±0.64 (intervenção) 25.69±0.62 (controle)	F e M	Diabetes mellitus tipo 2	73 / 65 (10,96)	<i>Scutellaria baicalensis</i>	3,52g SB/dia	8 semanas (4 semanas de wash out)
SONG, 2015 Coréia do Sul	25 a 45	29.99 ± 4.27 (intervenção) 28.78 ± 3.47 (controle)	F	-	50 / 49 (2)	<i>Schisandra chinensis</i>	6,7g SCF seco/dia	12 semanas

abreviaturas: F: Feminino; M: Masculino

5.3. RISCO DE VIÉS

O risco de avaliação de viés dos artigos selecionados, incluindo todos os julgamentos de domínio, está apresentado abaixo na figura 4. Dois estudos foram julgados como baixo risco de viés (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018). Os outros dois foram julgados como alto risco de viés (SHIN, 2020; GOMEZ-MARTINEZ, 2021) uma vez que não realizaram análise de intenção de tratamento, e apresentaram perda da população pesquisada em mais de 5%. Além disso, Song (2015) não detalhou sobre o processo de randomização.

ESTUDO	D1	D2	D3	D4	D5	GERAL	
González-Sarrías, 2016; 2018							Baixo Risco
Song, 2015							Algumas Preocupações
Gómez-Martinez, 2021							Alto Risco
Shin, 2020							Alto Risco

D1 Viés decorrente do processo de randomização
D2 Viés decorrente de desvios das intervenções pretendidas
D3 Viés devido à dados faltantes
D4 Viés na mensuração do desfecho
D5 Viés devido ao relato seletivo dos resultados

Figura 4. Risco de Viés dos estudos incluídos

5.4. Microbiota intestinal

A pesquisa da microbiota intestinal foi destacada como desfecho principal em 3 artigos (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018; SONG, 2015; SHIN, 2020), enquanto outros 2 colocaram como objetivos secundários (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; GÓMEZ-MARTINEZ, 2021).

A conservação das amostras fecais variou em cada um dos artigos. Em González-Sarrías (2016) e Shin (2019) foram aplicados estabilizadores de DNA para posterior envio das residências até o laboratório. Já em Gómez-Martínez (2021), González-Sarrías (2018) e Song (2015) as coletas foram seguidas de congelamento, sem uso de aditivos para a estabilização.

Os ensaios clínicos com *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018), *Scutellaria baicalensis* (SHIN, 2019) e *Moringa oleifera* (GOMEZ-MARTÍNEZ, 2021) utilizaram a tecnologia metagenômica 16srRNA para análise da microbiota intestinal. Os outros ensaios clínicos (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; SONG, 2015) colheram os dados através da técnica qPCR.

As duas publicações do estudo de González-Sarrías utilizaram abordagens diferenciadas na análise da microbiota intestinal. Em um dos artigos que utilizou a técnica qPCR (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016), foi verificado aumento significativo dos gêneros *Gordonibacter*, *Bacteroides* e *Escherichia Coli*, e uma redução nas bactérias ácido lácticas.

O outro artigo (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018) analisou três níveis taxonômicos. Em nível de filo, houve aumento de Bacteroidetes e redução de Firmicutes. Também ocorreu aumento nos gêneros *Bacteroides* e *Faecalibacterium*, com redução em *Romboutsia*, *Anaerostipes*, *Dorea* e *Clostridium sensu stricto*. No nível família apresentaram aumento em Bacteroidaceae e Porphyromonadaceae, e redução em Peptostreptococcaceae, Clostridiaceae e Coriobacteriaceae.

A mesma alteração em filo também foi constatada no ensaio clínico que usou *Schisandra chinensis* (SONG, 2015), com consequente redução da razão Firmicutes/Bacteroidetes. Em nível de gênero, *Akkermansia*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Prevotella* e *Bifidobacterium* mostraram aumento, enquanto apenas *Ruminococcus* mostrou diminuição no grupo intervenção do que no grupo placebo.

O tratamento com *Scutellaria baicalensis* associada à metformina (SHIN, 2019) aumentou os níveis de gênero em *Megamonas*, *Mobilitalea*, *Acetivibrio_g1*, *Lactobacillus* e *Akkermansia*. E diminuiu para *Clostridium_g23*, *Oscillibacter*, *Alloprevotella* e *Bifidobacterium*. A população de *Weissella* permaneceu inalterada nos dois grupos do ensaio.

O uso de *Moringa oleifera* (GOMEZ-MARTÍNEZ, 2021) como estratégia para controle glicêmico não constatou alterações populacionais na microbiota intestinal para os grupamentos *Bacteroides*, *Blautia coccoides-Eubacterium rectale*, *Clostridium cluster IV*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* e *Enterobacteriaceae*. O grupo *Enterococcus spp.* foi o único grupamento a apresentar mudança, com aumento após consumo de *Moringa oleifera*. Não houve mudança significativa na análise das espécies *Faecalibacterium prausnitzii* e *Akkermansia muciniphila*.

A diversidade foi avaliada em dois ensaios (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018; SHIN, 2020), porém sem alterações significativas.

Quadro 2. Tipos de análise de microbiota intestinal

Artigo	Intervenção	Tipo de Análise da microbiota	Resultados na microbiota
GÓMEZ-MARTÍNEZ, 2021	2,4g extrato seco MO/dia 12 semanas	16S rRNA	Diferença positiva apenas em Enterococcus. Sem alterações na família Enterobacteriaceae, gêneros Enterococcus, Clostridium cluster IV, Bifidobacterium e Lactobacillus, e espécies Blautia coccoides, Eubacterium rectale, Faecalibacterium prausnitzii e Akkermansia muciniphila.
GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016	0,45g extrato seco PG /dia 3 semanas 1,8g extrato seco PG /dia 3 semanas	real-time qPCR	Aumento significativo dos gêneros Gordonibacter, Bacteroides e E. coli.. Houve redução na população de bactérias ácido lácticas. Forte correlação positiva de produtores de urolitina A com Gordonibacter e filo Bacteroidetes.
GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018	0,45g extrato seco PG /dia 3 semanas 1,8g extrato seco PG /dia 3 semanas	16S rDNA	Em nível de filo , houve aumento de Bacteroidetes e redução de Firmicutes. Aumento nos gêneros Bacteroides e Faecalibacterium, e redução em Romboutsia, Anaerostipes, Dorea e Clostridium sensu stricto foram identificados. No nível família, houve aumento de Bacteroidaceae e Porphyromonadaceae, e redução em Peptostreptococcaceae, Clostridiaceae e Coriobacteriaceae. Sem alterações significativas na diversidade bacteriana.
SHIN, 2020	3,52g extrato seco SB/dia 8 semanas	16S rRNA sequencing V3–V4	A composição da microbiota intestinal não diferiu entre os tratamentos. O tratamento com intervenção aumentou os níveis de gênero em Megamonas, Mobilitalea, Acetivibrio_g1, AB606281_g e AB606237_g, enquanto diminuiu Clostridium_g23, Oscillibacter e Alloprevotella. Comparativamente, o grupo intervenção apresentou aumento de Lactobacillus, Weissella e Akkermansia, enquanto no grupo controle apenas Bifidobacterium aumentou. Sem alterações na diversidade
SONG, 2015	6,7g extrato seco SC/dia 12 semanas	qPCR	A proporção em filo apresentou aumento em Bacteroidetes e redução em Firmicutes para ambos os grupos. Em nível de gênero , Akkermansia, Roseburia, Bacteroides, Prevotella e Bifidobacterium mostraram aumento, enquanto apenas Ruminococcus mostrou diminuição, ambos mais relevantes no grupo intervenção

PG: *Punica granatum*; SC: *Schisandra chinensis*; SB: *Scutellaria baicalensis*; MO: *Moringa oleifera*

5.5. Dados antropométricos e biomarcadores

Como objetivo secundário desta revisão sistemática, buscou-se identificar os desfechos relacionados à antropometria e aos biomarcadores laboratoriais dos ensaios clínicos selecionados. Assim como ocorreu com os dados da microbiota intestinal, os artigos apresentaram dados variados entre si, dificultando sua comparabilidade. A tabela 2 apresenta os resultados para os parâmetros avaliados. Quando comparados os efeitos dos fitoterápicos avaliados, nenhuma alteração significativa foi observada.

O estudo de González-Sarrías (2016) agrupou os resultados da população pesquisada por tipo de urolitina (UM-A, UM-B, UM-0) apresentada na urina após o ensaio clínico. Dessa forma, não foi possível estabelecer uma comparação entre grupo intervenção e grupo controle para os objetivos secundários desta revisão.

5.6. EFEITOS ADVERSOS DO USO DA FITOTERAPIA NOS ESTUDOS INVESTIGADOS

Os artigos selecionados não relataram os efeitos adversos decorrentes do consumo dos fitoterápicos, à exceção da *Scutellaria baicalensis* (SHIN, 2019), em que um dos participantes do grupo intervenção relatou dor epigástrica.

Tabela 2. Dados antropométricos e biomarcadores

	<i>Intervenção</i>			<i>Controle</i>			Diferença Média (IC 95%)
	Mudança	DP	N	Mudança	DP	N	
Gomez-Martinez 2021							
<i>Glicose</i>	-2.80	7.8	31	2.0	13.2	34	-4.80 [-10.02, 0.42]
<i>Insulina</i>	1.26	4.02	31	1.82	4.24	34	-0.56 [-2.57, 1.45]
<i>HbA1c</i>	-0.09	0.30	31	0.04	0.34	34	-0.13 [-0.29, 0.03]
<i>HOMA</i>	0.24	1.06	31	0.57	1.4	34	-0.33 [-0.93, 0.27]
<i>GLP</i>	-0.80	4.93	31	-1.4	4.75	34	0.60 [-1.76, 2.96]
<i>Grelina</i>	-47.0	66.58	31	-42.6	65.48	34	-4.40 [-36.55, 27.75]
<i>PYY</i>	-6.0	17.08	31	-7.33	19.61	34	1.33 [-7.59, 10.25]
Shin 2019							
<i>Glicose</i>	3.2	4.66	6	5.3	4.51	6	-2.10 [-7.29, 3.09]
<i>Insulina</i>	0.58	0.52	6	0.72	0.87	6	-0.14 [-0.95, 0.67]
<i>HbA1c</i>	0.05	0.13	6	0.03	0.14	6	0.02 [-0.13, 0.17]
<i>HOMA</i>	0.21	0.13	6	0.29	0.26	6	-0.08 [-0.31, 0.15]
<i>Peso</i>	-0.05	1.72	6	0.46	1.65	6	-0.51 [-2.42, 1.40]
<i>IMC</i>	0.01	0.49	6	0.19	0.48	6	-0.18 [-0.73, 0.37]
<i>Cintura</i>	-0.22	1.28	6	0.54	1.28	6	-0.76 [-2.21, 0.69]
Song 2015							
<i>Glicose</i>	-1.31	5.86	13	1.0	6.1	15	-2.31 [-6.75, 2.13]
<i>Insulina</i>	-0.41	4.26	13	-0.64	5.98	15	0.23 [-3.58, 4.04]
<i>Colesterol</i>	-1.69	24.30	13	-5.6	20.74	15	3.91 [-12.96, 20.78]
<i>HDL</i>	-1.15	8.97	13	-8.4	20.42	15	7.25 [-4.18, 18.68]
<i>TG</i>	-27.46	109.8	13	11.6	45.84	15	-39.06 [-103.10, 24.98]
<i>Peso</i>	-0.54	12.25	13	-0.8	8.72	15	0.26 [-7.73, 8.25]
<i>IMC</i>	-0.2	3.42	13	-0.33	2.82	15	0.13 [-2.21, 2.47]
<i>Cintura</i>	-1.88	6.81	13	-1.36	7.6	15	-0.52 [-5.86, 4.82]
<i>%Gordura</i>	-2.39	4.19	13	-1.35	3.11	15	-1.04 [-3.81, 1.73]

6. DISCUSSÃO

A microbiota intestinal tem sido alvo crescente de pesquisa na área da saúde por sua relação com doenças, como a obesidade. E a fitoterapia se apresenta como um tratamento complementar, com menores efeitos colaterais deletérios comparados a outros tipos de intervenção no combate ao excesso de peso. Conhecer e compreender como os fitoterápicos podem modular a microbiota intestinal abre novas perspectivas de ação adjuvante para pacientes com excesso de peso.

Esta revisão sistemática selecionou 5 ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de fitoterápicos na microbiota humana envolvendo 160 pacientes com excesso de peso, com idade entre 20 e 75 anos. Embora tenha sido verificado algum efeito positivo, as evidências são escassas e não consistentes.

Mudanças na diversidade foram avaliadas em dois dos 5 estudos incluídos, sem alteração para este indicador após a intervenção com fitoterápicos (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018; SHIN, 2019). Redução de diversidade, considerada um indicador de disbiose, tem sido associada a diferentes condições crônicas, como obesidade e diabetes tipo 2 (DENG, 2019). Estudos envolvendo intervenções dietéticas foram capazes de estabelecer a relação entre uma maior diversidade bacteriana com benefícios à saúde de pacientes com sobrepeso e obesos (WAN, 2019; AHMAD, 2019; VETRANI, 2020). A presente revisão não constatou alterações de diversidade bacteriana a partir da intervenção dos fitoterápicos selecionados, sejam por ausência de dados ou por resultados de baixa relevância.

A adequação na razão entre os filos bacteroidetes/firmicutes, com valores próximos à 1,0, também é apontada como marcador de melhora no perfil da microbiota intestinal de pacientes obesos (CASTANER, 2019). Apenas dois estudos investigaram esse aspecto e destes, um estudo, verificou esta alteração com o uso de *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018). Este fitoterápico é metabolizado e convertido pela microbiota intestinal em urolitinas, a partir dos seus compostos polifenólicos – ácido elágico e elagitaninos (TONEY, 2021). Dentre as variedades de urolitinas produzidas, indivíduos

capazes de converter maiores quantidades de urolitina. A apresentaram proporção mais equilibrada da razão bacteroidetes/firmicutes (SINGH, 2022).

Os dois ensaios clínicos que analisaram os níveis taxonômicos de família, gênero e espécie apresentaram alterações clinicamente pouco relevantes (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018) ou com vieses relacionados à interação fármaco-fitoterápico (SHIN, 2019). As recentes descobertas sobre a complexidade do ecossistema microbiano do intestino sugerem que uma maior abundância relativa do filo firmicutes e uma menor abundância relativa de bacteroidetes em indivíduos obesos nem sempre reflete um padrão comum para os gêneros pertencentes a esses filios, uma vez que vários gêneros de um mesmo filo podem ser encontrados em maior ou menor proporção em obesos (PINART, 2021).

Além disso, interações bacterianas, como o comensalismo, mutualismo, amensalismo, e a simbiótica relação com o seu hospedeiro revelam cada vez mais o papel de cada bactéria no contexto do perfil da microbiota “obesa”, extrapolando a estratificação por nível taxonômico (FASSARELLA, 2020).

O gênero bacteriano *Akkermansia*, pertencente ao filo *Verrucomicrobia*, tem a capacidade de colonizar a camada mucosa nos intestinos e modular o metabolismo basal. A associação entre *Akkermansia* e a obesidade é consistente, tendo diversos estudos demonstrado o potencial para o tratamento do metabolismo relacionado à controle de inflamação crônica de baixo grau e obesidade (CORB, 2021). Por seu papel expressivo nos estudos da microbiota intestinal, todos os ensaios clínicos selecionados pesquisaram sua abundância. Foi relatado enriquecimento de *Akkermansia* após a intervenção com *Scutellaria baicalensis* (SHIN, 2019) e *Schisandra chinensis* (SONG, 2015).

Outro gênero avaliado nos artigos selecionados foi o *Bifidobacterium*. Estudos relacionam a presença deste gênero, e espécie também, com perfil de indivíduos eutróficos (ADITHYA, 2021; BRETON, 2022). Dentre os achados, enfatiza-se enriquecimento de *Bifidobacterium* no consumo de *Schisandra chinensis* (SONG, 2015) e *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018), o que pode garantir benefícios ao equilíbrio da microbiota intestinal.

Os artigos selecionados não encontraram efeitos significativos na antropometria e nos biomarcadores durante os ensaios clínicos. Uma revisão sistemática envolvendo fitoterápicos e perda de peso também não demonstrou

evidências suficientes na eficácia em ensaios clínicos randomizados (MAUNDER, 2020). Já em outra revisão sistemática com meta análise (PAYAB, 2020) apresentou efeitos significativos sobre alguns biomarcadores e dados antropométricos. Contudo, nenhum dos fitoterápicos deste estudo constavam no rol de plantas verificadas.

Os fitoterápicos expostos nesta revisão sistemática possuem propriedades nutricionais benéficas conhecidas em estudos *in vivo* e *in vitro* anteriores, mormente pela presença de polifenóis. Em Lavoro (2021), a *Punica granatum* resultou em ação prebiótica, com crescimento significativo de bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Já o estudo de Pferschy-Wenzig (2022) revela que as lignanas presentes na *Schisandra chinensis* restauraram a microbiota intestinal disbiótica em modelos *in vivo*. Um ensaio *in vitro* com folhas de *Moringa oleífera* (DOU, 2019) foi capaz de identificar resultados prebióticos também através dos compostos fenólicos presentes nesta planta. A presença de baicaleína, composto fenólico presente na *Scutellaria baicalensis*, foi relacionada à redução do colesterol total, após fermentação pela microbiota intestinal (FABBRINI, 2022). Porém, os estudos em humanos incluídos não verificaram tais benefícios.

6.1. Limitações

O ensaio clínico com *Scutellaria baicalensis* foi associado ao uso de metformina (SHIN, 2019), um fármaco do tipo biguanida, indicado como primeira linha de tratamento em indivíduos com diagnóstico de diabetes tipo 2. Estudos comprovam seu papel modulador na microbiota intestinal, favorecendo o aumento de populações bacterianas como a *Akkermansia* e *Lactobacillus* (WHANG, 2019; LEE, 2021). Esta interação pode mascarar o efeito do fitoterápico nas mudanças da microbiota intestinal, considerando que não há informações acerca da quantidade e tempo de uso da metformina neste ensaio clínico.

As diferenças metodológicas, englobando técnicas de conservação da amostra fecal podem ter contribuído para a inconsistências na contagem bacteriana. A refrigeração foi associada a ausência de alteração significativa na

diversidade ou composição da microbiota fecal. Por outro lado, amostras armazenadas usando outras condições, como uso de primers, mostraram divergência substancial comparado com amostras de controle sob baixa refrigeração (CHOO, 2015; PLAUZOLLES, 2022). A amostra fecal passa por diversas etapas até que se traduza em interpretação clínica através da identificação taxonômica das bactérias (SCHERZ, 2022).

Além disso, ressalta-se o pequeno tamanho amostral em todos os estudos incluídos e a impossibilidade da realização da meta-análise devido a essas diferenças citadas. Observou-se também que os fitoterápicos foram utilizados com tempos de duração diferentes, inferiores a um período de 8 semanas. Ensaios clínicos com intervenções de curta duração apresentam alterações transitórias na microbiota intestinal que não perduram (LEEMING, 2019). A obesidade é uma doença complexa, em que na maioria dos casos uma intervenção sustentável de longo prazo é necessária para obtenção de resultados na perda ponderal de peso (SINGH, 2019).

A microbiota intestinal sofre alterações por diversos fatores, sejam extrínsecos ou intrínsecos. A dieta é o principal modulador, capaz de alterar em curto espaço de tempo a composição das bactérias que compõem a microbiota intestinal (KLIMENKO, 2018). Os artigos não especificaram a composição da dieta dos participantes ao longo do período de ensaio. Tanto os macronutrientes quanto os micronutrientes podem modular determinados grupos de bactérias (YANG, 2020), alterando os dados encontrados nas análises dos ensaios clínicos.

Esta é a primeira revisão sistemática a avaliar alterações na microbiota intestinal de uma população com sobrepeso e obesidade a partir de ensaios clínicos randomizados com uso de fitoterápicos na intervenção. Apesar da vasta literatura científica no campo da microbiota intestinal desde a elaboração do MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) (EHRLICH, 2011), gerando um banco de dados valiosos sobre a microbiota intestinal, os ensaios clínicos randomizados ainda são escassos, sejam por questões éticas ou limitações no controle de fatores confundidores (BIAGINI, 2020). O estudo foi cuidadosamente conduzido seguindo protocolos atuais e recomendações metodológicas.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática mostrou que, apesar das discretas alterações na microbiota intestinal de indivíduos com excesso de peso após o uso de fitoterápicos, permanece incipiente algum consenso a respeito dos efeitos com uso da fitoterapia. O binômio tempo e dosagem nos ensaios clínicos envolvendo a fitoterapia em tratamentos na obesidade são diversificados, devendo se estabelecer parâmetros que permitam maior grau de comparabilidade sobre os seus efeitos na microbiota intestinal.

A metabotipagem (agrupamento de indivíduos com perfis metabólicos/fenotípicos comparáveis) evidencia efeitos sobre a microbiota intestinal de acordo com o grau individual de metabolismo do fitoterápico. A alta heterogeneidade nas alterações de população microbiana dentro dos grupos intervenção nos ensaios clínicos foi constatada neste estudo. Assim, estes fatos indicam que recomendações nutricionais personalizadas podem abrir caminho para doses diferenciadas do fitoterápico como tratamento adjuvante da obesidade e suas comorbidades.

Futuros ensaios clínicos randomizados mais estratificados podem contribuir para conferir mais robustez aos dados e permitir meta análises para obtenção de resultados quantitativos dos efeitos da fitoterapia na microbiota intestinal de pacientes obesos e com sobrepeso.

REFERÊNCIAS

ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica) *Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.* – 4.ed. – São Paulo, SP

ADITHYA, K et al. Dietary Influence on the Dynamics of the Human Gut Microbiome: Prospective Implications in Interventional Therapies. **ACS Food Science & Technology**. v.1, n.5, p:717–736, 2021.

AHMAD, A et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. **PLOS ONE**. v.14, n.12, p. e0226372, 2019.

AL-MANSOORI, L et al. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. **Inflammation**. v.45, p:31–44, 2022.

ALLSOPP, P. et al. The effect of consuming Palmaria palmata-enriched bread on inflammatory markers, antioxidant status, lipid profile and thyroid function in randomized placebo-controlled intervention trial in healthy adults. **European Journal of Nutrition**, v. 55, p.1951-62. 2016.

AMIN, G et al. Dietary supplements and bariatric surgery, **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 2022.

AMOS, G et al. Developing standards for the microbiome field. **Microbiome**. v.8, n.1, 2020.

AN, XUEDONG. The interaction between the gut Microbiota and herbal medicines. **Biomedicine & pharmacotherapy**. v.118, 2019.

APOVIAN, C. et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. **Journal of Clin Endocrinology and Metabolism**, n. 100, p. 342-62. 2015.

ASADI, A et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. **J Clin Lab Anal**. v.36, n.5, 2022.

ASKARI, M. et al. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **International Journal of Obesity**, v. 44, p. 2080-2091, 2020.

ASTELL, K.; MATHAI, M.; SU, X. Plant extracts with appetite suppressing properties for body weight control: a systematic review of double blind

randomized controlled clinical trials. **Complementary therapies in medicine**, v. 21, p.407–416, 2013.

BALLINI, A et al. Microbiota and Obesity: Where Are We Now?. **Biology (Basel)**. v.9, n.12, 2020.

BERLIM, T et al. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. **J. Psychiatr.** v.90, p.102–109, 2017.

BERRY, R; KASSAVOU, A; SUTTON, S. Does self-monitoring diet and physical activity behaviors using digital technology support adults with obesity or overweight to lose weight? A systematic literature review with meta-analysis. **Obesity Reviews**. V.22, n.10, 2021.

BIAGINI, F et al. A novel 3D in vitro model of the human gut microbiota. **Sci Rep**. v.10, n.21499, 2020.

BLIESNER, A et al. Impact of Food-Based Weight Loss Interventions on Gut Microbiome in Individuals with Obesity: A Systematic Review. **Nutrients**. v.14, n.9, 2022.

BLISS S, WHITESIDE E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. **FRONT PHYSIOL**. v.9, n.900, 2018.

BLÜHER M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. v. 15, n.5, p:288-298, 2019.

BORENSTEIN, M et al. Effect Sizes Based on Means. In *Introduction to Meta-Analysis*. **John Wiley & Sons**. pp. 21–32, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Glossário temático: práticas integrativas e complementares em saúde, **Secretaria de Atenção à Saúde**., 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal**. 1. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 132p, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais

fitoterápicos. Disponível em: <
http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3171284/%284%29RDC_26_2014_COMP.pdf/c83eaf06-cde5-4fa5-9e70-9d19369233f2>. Acesso em: 18 nov. 2021.

BRETON, J; GALMICHE, M; DÉCHELOTTE, P. Dysbiotic Gut Bacteria in Obesity: An Overview of the Metabolic Mechanisms and Therapeutic Perspectives of Next-Generation Probiotics. **Microorganisms**. v.10, n.2, 2022.

BÜNTZEL, J; MICKE, O; BÜNTZEL, J. How to transfer traditional knowledge about medicinal herbs? or TCM plants: a black box for modern oncologists. **J Cancer Res Clin Oncol**. v.147, p:351–359, 2021.

BURGESS, E; HASSMÉN, P; PUMPA, L. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. **Clin Obes**. v.7, n.7, p:123-135, 2017.

CAPRARA, G. Mediterranean-Type Dietary Pattern and Physical Activity: The Winning Combination to Counteract the Rising Burden of Non-Communicable Diseases (NCDs). **Nutrients**. v.13, n.429, 2021.

CASTANER, O et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. **Int J Endocrinol**. v.22, 2018.

CHOO, M; LEONG, E; ROGERS B. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. **Sci Rep**. v.17, n.5, 2015.

CORB, A 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, 2021.

COUPE, N et al. The effect of commitment-making on weight loss and behaviour change in adults with obesity/overweight: a systematic review. **BMC Public Health**. v.19, n.816, 2019.

CROVESY, L; MASTERSON, D; ROSADO, L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. **Eur J Clin Nutr**. v. 74, p:1251–1262, 2020.

DALILE, B et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. v.16, n.8, p.461-478, 2019.

DENG, F; LI, Y; ZHAO, J. The gut microbiome of healthy long-living people. **Aging**. v.11, 2019.

DOU, Z; CHEN, C; FU, X . Bioaccessibility, antioxidant activity and modulation effect on gut microbiota of bioactive compounds from *Moringa oleifera* Lam. leaves during digestion and fermentation in vitro. **Food Funct.** v.10, n.8, p:5070-5079, 2019.

DURAZZI, F et al. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. **Sci Rep.** v.11, n.3030, 2021.

EKALU, A; HABILA, D. Flavonoids: isolation, characterization, and health benefits. **J Basic Appl Sci.** v.9, n.45, 2020.

EHRlich, D. MetaHIT: the European Union Project on metagenomics of the human intestinal tract. **Nelson KE ed.** p:307–316, 2011.

ESLICK, S et al. Short-chain fatty acids as anti-inflammatory agents in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Rev.** v.80, n.4, p:838-856, 2022.

FABBRINI, M. Polyphenol and Tannin Nutraceuticals and Their Metabolites: How the Human Gut Microbiota Influences Their Properties. **Biomolecules.** v.12, n.7, 2022.

FAN, Y; PEDERSEN, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nat Rev Microbiol.** v. 19, p:55–71, 2021.

FASSARELLA, M et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. **Gut.** v.70, n.3, p:595-605, 2021.

FILHO, V. C.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99–105, 1998.

FLORE, G et al. Weight Maintenance after Dietary Weight Loss: Systematic Review and Meta-Analysis on the Effectiveness of Behavioural Intensive Intervention. **Nutrients.** v.14, n.6, 2022.

GAJDÁCS, M. Taxonomy and nomenclature of bacteria with clinical and scientific importance: current concepts for pharmacists and pharmaceutical scientists. **Acta pharmaceutica Hungarica.** v.89, p: 99-108, 2020.

GBD – Global burden of Disease. Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and

territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v.392, p.1923-1994, 2018.

GENG, J et al. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. **Biomed Pharmacother**.v.147, n.112678, 2022

GÓMEZ-MARTÍNEZ, S et al. Moringa oleifera Leaf Supplementation as a Glycemic Control Strategy in Subjects with Prediabetes. **Nutrients**. v.14, n.1, 2021.

GONZÁLEZ-SARRÍAS, A et al. Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomized clinical trial. **Mol Nutr Food Res**. v.61, n.5, 2016.

GONZÁLEZ-SARRÍAS, A et al. The Endotoxemia Marker Lipopolysaccharide-Binding Protein is Reduced in Overweight-Obese Subjects Consuming Pomegranate Extract by Modulating the Gut Microbiota: A Randomized Clinical Trial. **Mol Nutr Food Res**. v.62, n.11, 2018.

HAN, D et al. Multicenter assessment of microbial community profiling using 16S rRNA gene sequencing and shotgun metagenomic sequencing. **J Adv Res**. v.26, p:111-121,2020.

HEBE BRAND, J; GEARHARDT, A. The concept of "food addiction" helps inform the understanding of overeating and obesity: NO. **Am J Clin Nutr**. v.113, n.2, p:268-273, 2021.

HIGGINS, J. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2. **Cochrane**. 2021.

HUI, H.; TANG, G.; GO, V. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. **Chinese Medicine**, v.4, 11p., 2009.

INTEGRATIVE HMP (Ihmp) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. **Cell Host & Microbe**, v.16, p.276-289, 2014.

KAHN J., et al. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. **Journal of Obesity**, v.2016, 27p., 2016.

KARIM, K; DAVID, R; SANGEETA, R. Long-Term Weight Loss Strategies for Obesity, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v.106, n.7, p:1854–1866, 2021.

KLIMENKO, S et al. Microbiome Responses to an Uncontrolled Short-Term Diet Intervention in the Frame of the Citizen Science Project. **Nutrients**. v.10, n.5, 2018.

KIOUKIS, A et al. Taxonomy Informed Clustering, an Optimized Method for Purer and More Informative Clusters in Diversity Analysis and Microbiome Profiling. **Frontiers in Bioinformatics**. v.2, 2022.

KONWAR, M et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Patients with Overweight and Obese with or without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Clin Pract**. 2022.

KOUDOUFIO M, et al. Insight into Polyphenol and Gut Microbiota Crosstalk: Are Their Metabolites the Key to Understand Protective Effects against Metabolic Disorders? **Antioxidants**. V.10, p.982.2020.

KUMAR, M et al. A Critical Review on Obesity: Herbal Approach, Bioactive Compounds, and Their Mechanism. **Applied Sciences**. v.12, 2022.

LAVORO, A..Pomegranate: A promising avenue against the most common chronic diseases and their associated risk factors (Review). **International Journal of Functional Nutrition**. v.2, n. 6, 2021.

LEE, C et al. The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci**. v.22, n.7, 2021.

LEEMING, R et al. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. **Nutrients**. v.11, n.12, 2019.

LEY, R et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proc Natl Acad Sci**. v.102, n.31, p:11070-5, 2005.

LIN, L et al. Gut microbiota: a new angle for traditional herbal medicine research. **RSC Adv**. v.9, n. 30, p.17457-17472. 2019.

MAGNE, F et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? **Nutrients**. v.9, n.12, 2020.

MARTIN, M et al. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. **Front Physiol**. v.10, n.428, 2019.

MAUNDER, A et al. Effectiveness of herbal medicines for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Obes Metab**. v.22, n.6, p:891-903, 2020.

MAZIERO M., PINHEIRO TEIXEIRA M. A expansão da utilização de fitoterápicos no Brasil. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNIPAMPA**, v. 9, n. 2, 2017.

MIKAIL, H et al. Secondary Metabolites: The Natural Remedies. **Secondary Metabolites - Trends and Reviews**. edited by IntechOpen, 2022.

MITHUL, S et al. Role of dietary polyphenols on gut microbiota, their metabolites and health benefits. **Food Research Int.** 2021.

MOLINARI, R; MERENDINO, N; COSTANTINI, L. Polyphenols as modulators of pre-established gut microbiota dysbiosis: State-of-the-art. **Biofactors**. v.48, n.2, p:255-273, 2022.

MORGAN, R; HO, M; PLATELL, C. Incidence and Determinants of Mental Health Service Use After Bariatric Surgery. **JAMA PSYCHIATRY**. v.1, n.7, p:60-67,2020.

MÜLLER, T et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. **Nat Rev Drug Discov**. v.21, p.201–223, 2022.

NARDUZZI, L et al. (Poly)phenolic compounds and gut microbiome: new opportunities for personalized nutrition. **Microbiome Res Rep**. v.1, n.16, 2022.

NCD-RisC (Non-communicable Diseases Risk Factor Collaboration)—Americas Working Group. Trends in cardiometabolic risk factors in the Americas between 1980 and 2014: a pooled analysis of population-based surveys. **Lancet Glob Health**. v.8, n.1, 2020.

NILSON, E. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Pan American journal of public health**, vol. 44, 2020.

NOUBIAP, J et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. **Diabetes Res Clin Pract**. v. 188, 2022.

OECD (The Organization for Economic Co-operation and Development) /WHO WorldHealth Organization). Overweight and obesity, in Health at a Glance: Asia/Pacific 2020: Measuring Progress Towards Universal Health Coverage, **OECD Publishing**, 2020.

OSTENDORF, D et al. Predictors of long-term weight loss trajectories during a behavioral weight loss intervention: An exploratory analysis. **Obes Sci Pract**. v.7, n.5, p:569-582, 2021.

PAIM, M., BASTOS, F. Análise das diretrizes brasileiras de obesidade: patologização do corpo gordo, abordagem focada na perda de peso e gordofobia. **Saúde e Sociedade**, v. 29, n. 1, 2020.

PAPADOPOULOS, V.; FILIPPOU, D. Nocturia in CPAP-Treated Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. **SN Compr. Clin. Med.** v.2, p.2799–2807, 2020.

PAPALINI, F. et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. **Neurobiology of Stress**, v.10, 2019.

PAYAB, M. et al. Effect of the herbal medicines in obesity and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Phytotherapy Research**, v.34, p. 526-545, 2020.

PERES, L. Metabolismo secundário. **Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”**, 2004.

PFERSCHY-WENZIG, E et al. Medicinal Plants and Their Impact on the Gut Microbiome in Mental Health: A Systematic Review. **Nutrients**. v.18, n.14, 2022.

PINART M et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**. v.21, n.14, 2021.

PLAMADA, D; VODNAR, C. Polyphenols-Gut Microbiota Interrelationship: A Transition to a New Generation of Prebiotics. **Nutrients**. v.14, n.1, 2021.

PLAUZOLLES, A et al. Human Stool Preservation Impacts Taxonomic Profiles in 16S Metagenomics Studies. **Front Cell Infect Microbiol**. v.12, 2022.

RAHMAN S., SINGHAL, K. Problems in Pharmacovigilance of Medicinal Products of Herbal Origin and Means to Minimize Them. **Uppsalla Reports Supplement**, 2002.

REBELLO, C et al. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. **J Diabetes Complications**.v.29, n.8, p:1272-1276, 2015.

REZASOLTANI S et al. Signature of Gut Microbiome by Conventional and Advanced Analysis Techniques: Advantages and Disadvantages. **Middle East J Dig Dis**. v.12, n.1, p:5-11, 2020.

RICHARDS, P; THORNBERRY, A; PINTO, S. The gut-brain axis: Identifying new therapeutic approaches for type 2 diabetes, obesity, and related disorders. **Mol Metab**. v.46, n.101175, 2021.

- RINNINELLA, E. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, v.7, 2019.
- RODRÍGUEZ-DAZA, C et al. Polyphenol-Mediated Gut Microbiota Modulation: Toward Prebiotics and Further. **Front Nutr**. v.28, n.8, 2021.
- RUBAN A., et al. Current treatments for obesity. **Clinical Medicine**, v.19, n.3, 2019.
- SENDER, R; FUCHS, S; MILO, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLoS Biol**. v.14, n.8, 2016.
- SHIN, N et al. Combined effects of *Scutellaria baicalensis* with metformin on glucose tolerance of patients with type 2 diabetes via gut microbiota modulation. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. v.318, n.1, 2020.
- SINGH, A. et al. Direct supplementation with Urolithin A overcomes limitations of dietary exposure and gut microbiome variability in healthy adults to achieve consistent levels across the population. **Eur J Clin Nutr**. v.76, p:297–308, 2022.
- SINGH, N; STEWART, H; BENATAR, R. Intensity and duration of lifestyle interventions for long-term weight loss and association with mortality: a meta-analysis of randomised trials. **BMJ Open**. v.9, 2019.
- SLATER, S et al. Testing the effectiveness of a novel, evidence-based weight management and lifestyle modification programme in primary care: the Healthy Weight Initiative. **J Prim Health Care**. v.14, n.1, 2022.
- SONG, M; KIM, S; KIM, H. Influence of *Panax ginseng* on obesity and gut microbiota in obese middle-aged Korean women. **J Ginseng Res**. v.38, n.2, p:106-115, 2014.
- SONG, M et al. *Schisandra chinensis* fruit modulates the gut microbiota composition in association with metabolic markers in obese women: a randomized, double-blind placebo-controlled study. **Nutr Res**. v.35, n.8, 2015.
- SCHERZ, V; GREUB, G; BERTELLI, C. Building up a clinical microbiota profiling: a quality framework proposal. **Crit Rev Microbiol**. v.48, n.3, p:356-375, 2022.
- TAK, Y.J., LEE, S.Y. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? **Curr Obes Rep**. v.10, p.14–30, 2021.

TOKAREK, J et al. What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases. **Microorganisms**. v.27, n.10, 2021.

TONEY, A et al. Immunomodulatory Role of Urolithin A on Metabolic Diseases. **Biomedicines**. v.9, n.192, 2021.

TURNBAUGH, PJ et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**. v.21, n.444, p:1022-3, 2006.

VAN BAAK, M; MARIMAN, M. Dietary Strategies for Weight Loss Maintenance. **Nutrients**. v.11, n.8, 2019.

VAN SON, J et al. The Role of the Gut Microbiota in the Gut–Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications. *Int. J. Mol. Sci.* v.22, n.2993, 2021.

VAZ, M; PEREIRA, S; MONTEIRO, P. Metabolomic signatures after bariatric surgery - a systematic review. **Rev Endocr Metab Disord**. v.23, n.3, p:503-519, 2022

VETRANI, C et al. Diets naturally rich in polyphenols and/or long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids differently affect microbiota composition in high-cardiometabolic-risk individuals. **Acta Diabetol**. v. 57, n.7, p:853-860, 2020.

WACHSMUTH, R; WENINGER, N; DUCA, A. Role of the gut–brain axis in energy and glucose metabolism. **Exp Mol Med**. v. 54, p.377–392, 2022.

WAITZBERG, D. L. Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento. Ed. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2021.

WAN, Yet al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial **Gut**. v.68, p:1417-1429, 2019.

WEI, L; DONG, Y, The potential of adipokines as biomarkers and therapeutic agents for vascular complications in type 2 diabetes mellitus, **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.48, p:32-39, 2019.

WENSEL, C et al. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. **J Clin Invest**. v.132, n.7, 2022.

WHANG, A; NAGPAL, R YADAV, H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. **EBioMedicine**. v.39, p:591-602, 2019.

- WIECHERT, M; HOLZAPFEL, C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. **Nutrients**. v.14, n.1, 2021.
- WILLEM M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights. **GUT**. v.71, n.5, p.1020-1032, 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. (WHO technical report series; 894). Geneva: WHO; 2000. 268 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. Key facts. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2021.
- WORKU, G et al. Prevalence and Associated Factor of Brown Adipose Tissue: Systematic Review and Meta-Analysis. **Biomed Res Int**. v.16, 2020.
- WUWEN, F. et al. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines. **Pharmacological Research**, V. 142, p.176-191, 2019.
- XU J., CHEN H., LI S. Understanding the Molecular Mechanisms of the Interplay Between Herbal Medicines and Gut Microbiota. **Medicinal Research Review**, v.37, n.5, p.1140-1185, 2017.
- XU, Z et al. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders - a systematic review. **Genes Nutr**. v.17, n1, 2022.
- XUEDONG, AN et al. The interaction between the gut Microbiota and herbal medicines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v.118, 2019.
- YANG, G. et al. Gut microbiota drives the attenuation of dextran sulphate sodium-induced colitis by Huangqin decoction. **Oncotarget**, v.8, n.30, p.48863-48874, 2017.
- YANG, Q et al. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. **Nutrients**. v.12, n.2, 2020.
- ZHANG, W et al. Understanding the Gastrointestinal Protective Effects of Polyphenols using Foodomics-Based Approaches. **Front Immunol**. v.12, n.671150, 2021.

ZHENG, Y et al. Interactions Between Gut Microbiota, Host, and Herbal Medicines: A Review of New Insights into the Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes. **Front Cell Infect Microbiol.** v.10, n.360, 2020.

ZHU, Q et al. Phylogeny-Aware Analysis of Metagenome Community Ecology Based on Matched Reference Genomes while Bypassing Taxonomy. **mSystems.** 2022.

APENDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Chinese Herbal Drugs

Medline via Ovid.

Obesidade Mesh Terms and	exp obesity/ or exp overweight/ or exp weight reduction programs/ or exp weight Loss/ or exp adiposity / (obes* or overweight or over weight or overeat* or over eat* or adipos *).ti,ab. or ((bmi or body mass index or weight) adj2 (los* or change* or reduc*)).ti,ab
Microbiota	AND exp microbiota/ or exp gastrointestinal microbiome/ or exp dysbiosis or (Microbiota or microbiome or microflora or Gastrointestinal Flora or gut flora or intestinal flora or Gastrointestinal Microbial Communit\$ or enteric bacteria or pathogenic bacteria or beneficia56ricuspiaa or dysbiosis).ti,ab.
Fitoterápicos	AND exp herbal medicine/ or exp Phytotherapy/ or exp medicinal plant/ or exp Ethnopharmacology/ or exp Chinese herbal drugs/ or exp Plant Extracts/ or exp Traditional medicine/ or (herb* or phytotherapy or plant* o56ricuspse medicine or traditional medicine).ti,ab. or ((folk or indigenous) adj3 (medicine or remed*)) or (Acacia meansii or Acanthopanax senticosus or Acanthopanax sessiliflorus or Actinidia arguta or Adiantum capillus-veneris or Aegle marmelos or Aesculus turbinata or Agave angustifolia or Agave potatorum or Aloe barbadensis or Aloe vera or Alpinia officinarum or Amorphophallus konjac or Araucaria angustifolia or Arum palaestinum or Aster yomena or Atractylodes lancea or Ba Qia or Benincasa hispida or Betula platyphylla or Black soya bean or blue berry or Bofu-tsusho-san or Bos indicus or Brassica nigra or Calabash or Calotropis procera Aiton or Cambogia or Camellia sinensis or Caper or Capparis decidua or Capparis sicula or Capsicum or Caralluma fimbriata or Caralluma quadrangular or Carissa carandas or Carthamus tinctorius or Cassia siamea or Catha edulis or Celastrus requeii or Chinese willow or Chrysanthemum indicum or Chuanshanlong or Cirsium setidens or Cissus quadrangular* or Citrus or Clusia nemroisa or Coffea arabica or Coleus forskohlii or Cordia salicifolia Cham or Corn silk or Cosmos caudatus or Crataegus azarolus or Crocus sativus or Cudrani56ricuspibateta or Curcuma longa or curcumim or Curry leaves or Cyclocarya paliurus or Cynara or Dioscorea or Diospyros kaki or Dunyeshuyu or Ecklonia cava or Eclipta alba or Eisenia bicyclis or Eleusine indica or Eugenia caryophyllus or Euphorbia supina or Evodiae or flos sophorae or fucoxanthin or Garcinia or Gardenia jasminoides or Gymnema or Ginkgo biloba or ginseng or Glucomannan or Glycine hispida or Glycine max or Glycyrrhiza uralensis or Glycyrrhizae or Griffonia simplicifolia or Guarana or Gymenma sylvestr* or Gypsum

Fibrosum or Honeyberry or *Ilex paraguariensis* or *Irvingia gabonenses* or Kindal bark or Kokum fruit rind or Konjak or Kunth or *Lagenaria siceraria* or *Ligularia fischeri* or *Limonia acidissima* or Linggui Zhugan Decoction or *Lonicera caerulea* or *Magnolia officinalis* or Maidenhair fern or *Malus hupehensis* or *Malus prunifolia* or *Malva parviflora* or Matarique root or *Maytenus ilicifolia* Martius or Mondo grass or *Morus alba* or *Morus australis* Poir or *Murraya koenigii* or *Nelumbo nucifera* or *Nigella sativa* or Niu-chang-chih or Omija or *Ophiopogon japonicus* or *Salacia reticulata** or *Origanum dayi* or *Oroxylum indicum* or *Paeoniae* or *Panax ginseng* or *Panax japonicus* or *Panax quinquefolium* or *Paullinia cupana* or *Perilla frutescens* or *Peucedanum japonicum* Thunb or *Phaseolus vulgaris* or *Platycodi* or *Platycodon grandiflorum* or pomegranate seed oil or poria *Macrocephalae* or *Prunus salicina* or *Psacalium decompositum* or *Psidium guajava* or *Punica granatum* or Purple perilla or *Radix* or *Ramulus Cinnamomi* or *Rhizoma coptidis* or rhubarb or *Coptis* or *Rhus coriaria* or *Rosmarinus officinalis* or *Salicornia europaea* or *Salix matsudana* or *Salvia officinalis* or *Sapindus rarak* or Satiereal or *Schisandra chinensis* or *Scutellariae* or *Seme Ricusae* or *Sepiaria* leaf or Sifangshuiniuji or *Smilax china* or *Spirulina* or Sojutsu or *Solanum tuberosum* or Sweet tea tree or *Swertia chirayita* or *Swietenia ricuspini* or *Silybum marianum* or *syriacum* or *talcum* or *Terminalia paniculate* or Thunder god vine or *Tripterygium wilfordii* or Tuoshu or Turmeric or *Ulam Raja* or *Vaccinium ashei* or *Vitis vinifera* or *Wasabia japonica* Matsum or West African Plant or *Withania somnifera* or *Xanthigen* or *Xin-ju-xiao-gaofang* or Yellow pea fiber or Yerba mate or *Zea mays* or *Zhemu* fruit or *Zicao* or *Zingiber officinale* or GC or GNN).ti,ab

AND

Tipo de Estudio (randomized controlled trial or clinical trial or controlled clinical trial).pt. or (random* or placebo or trial or group* or control* or crossover or parallel).ti,ab.

NOT

Limits exp animals/ not humans.sh.

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Obesidade	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees or MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees or MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees or MeSH descriptor: [Weight Loss] explode all trees MeSH descriptor: [Adiposity] explode all trees or (obes\$ or overweight or over weight or overeate\$ or over eat\$ or adipos\$):ti,ab,kw) or ((bmi o" "body mass ind"x" or weight) NEAR/2 (los\$ or change\$ or reduc\$)):ti,ab,kw
Microbiota	AND MeSH descriptor: [Microbiota] explode all trees or MeSH descriptor: [Gastrointestinal Microbiome] explode all trees MeSH descriptor: [Dysbiosis] explode all trees or (Microbiota or microbiome or microflora o" "Gastrointestinal Flo"a" o" "gut flo"a" o" "intestinal flo"a" o" "Gastrointestinal Microbial Communi"\$" o" "enteric bacter"a" o" "pathogenic bacter"a" o" "beneficial bacter"a" or dysbiosis):ti,ab,kw
Fitoterápicos	AND MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees or MeSH descriptor: [Phytotherapy] explode all trees or MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] explode all trees or MeSH descriptor: [Chinese herbal drugs] explode all trees or MeSH descriptor: [Plant extracts] explode all trees or MeSH descriptor: [Ethnopharmacology] explode all trees or MeSH descriptor: [Traditional Medicine] explode all trees or (herb\$ or phytotherapy or plant\$ o" "58ricuspse medici"e" o" " traditional medici"e "):ti,ab,kw or ((folk or indigenous) NEAR/2 (medicine or remed\$)):ti,ab,kw or ("Acacia meansii" or "Acanthopanax senticosus" or "Acanthopanax sessiliflorus" or "Actinidia arguta" or "Adiantum capillus-veneris" or "Aegle marmelos" or "Aesculus turbinata" or "Agave angustifolia" or "Agave potatorum" or "Aloe barbadensis" or "Aloe vera" or "Alpinia officinarum" or "Amorphophallus konjac" or "Araucaria angustifolia" or "Arum palaestinum" or "Aster yomena" or "Atractylodes lancea" or "Ba Qia" or "Benincasa hispida" or "Betula platyphylla" or "Black soya bean" or "blue berry" or "Bofu-tsusho-san" or "Bos indicus" or "Brassica nigra" or Calabash or "Calotropis procera Aiton" or Cambogia or "Camellia sinensis" or Caper or "Capparis decidua" or "Capparis sicula" or Capsicum or "Caralluma fimbriate" or "Caralluma quadrangular" or "Carissa carandas" or "Carthamus tinctorius" or "Cassia siamea" or "Catha edulis" or "Celastrus reuelii" or "Chinese willow" or

"Chrysanthemum indicum" or Chuanshanlong or
 "Cirsium setidens" or "Cissus quadrangularis" or Citrus
 or "Clusia nemroisa" or "Coffea arabica" or "Coleus
 forskohlii" or "Cordia salicifolia Cham" or "Corn silk" or
 "Cosmos caudatus" or "Crataegus azarolus" or "Crocus
 sativus" or "Cudrani59ricuspidateta" or "Curcuma longa"
 or curcumim or "Curry leaves" or "Cyclocarya paliurus"
 or Cynara or Dioscorea or "Diospyros kaki" or
 Dunyeshuyu or "Ecklonia cava" or "Eclipta alba" or
 "Eisenia bicyclis" or "Eleusine indica" or "Eugenia
 caryophyllus" or "Euphorbia supina" or Evodiae or "flos
 sophorae" or fucoxanthin or Garcinia or "Gardenia
 jasminoides" or Gymnema or "Ginkgo biloba" or ginseng
 or Glucomannan or "Glycine hispida" or "Glycine max" or
 "Glycyrrhiza uralensis" or Glycyrrhizae or "Griffonia
 simplicifolia" or Guarana or "Gymnema sylvestris" or
 "Gypsum Fibrosum" or Honeyberry or "Ilex
 paraguariensis" or "Irvingia gabonenses" or "Kindal bark"
 or Kokum "fruit rind" or Konjak or Kunth or "Lagenaria
 siceraria" or "Ligularia fischeri" or "Limonia acidissima"
 or "Linggui Zhugan Decoction" or "Lonicera caerulea" or
 "Magnolia officinalis" or "Maidenhair fern" or "Malus
 hupehensis" or "Malus prunifolia" or "Malva parviflora" or
 "Matarique root" or "Maytenus ilicifolia Martius" or
 "Mondo grass" or "Morus alba" or "Morusaustrials poir"
 or "Murraya koenigii" or "Nelumbo nucifera" or "Nigella
 sativa" or Niu-chang-chih or Omija or "Ophiopogon
 japonicas" or "Salacia reticulata" or "Origanum dayi" or
 "Oroxylum indicum" or Paeoniae or "Panax ginseng" or
 "Panax japonicas" or "Panax quinquefolium" or "Paullinia
 cupana" or "Perilla frutescens" or "Peucedanum
 japonicum Thunb" or "Phaseolus vulgaris" or Platycodi
 or "Platycodon grandiflorum" or "pomegranate seed oil"
 or "poria Macrocephalae" or "Prunus salicina" or
 "Psacalium decompositum" or "Psidium guajava" or
 "Punica granatum" or "Purple perilla" or Radix or
 "Ramulus Cinnamomi" or "Rhizoma coptidis" or rhubarb
 or Coptis or "Rhus coriaria" or "Rosmarinus officinalis" or
 "Salicornia europaea" or "Salix matsudana" or "Salvia
 officinalis" or "Sapindus rarak" or Satiereal or
 "Schisandra chinensis" or Scutellariae or "semen cassia"
 or "Sepiaria leaf" or Sifangshuiniuji or "Smilax china" or
 Spirulina or Sojutsu or "Solanum tuberosum" or "Sweet
 tea tree" or "Swertia chirayita" or "Swietenia mahogany"
 or "Silybum marianum" or syriacum or talcum or
 "Terminalia paniculate" or "Thunder god vine" or
 "Tripterygium wilfordii" or Tuoshu or Turmeric or "Ulam
 Raja" or "Vaccinium ashei" or "Vitis vinifera" or "Wasabia
 japonica Matsum" or "West African Plant" or "Withania
 somnifera" or Xanthigen or "Xin-ju-xiao-gaofang" or

“Yellow pea fiber” or “Yerba mate” or “Zea mays” or
“Zhemu fruit” or Zicao or “Zingiber officinale” or GC or
GNN):ti,ab,kw

EMBASE

Obesidade	'obesi'y'/exp O' 'obesi'y' O' 'overweig't'/exp O' 'overweig't' O' 'weight reduction progra's'/exp O' 'weight reduction progra's' O' 'weight lo's'/exp O' 'weight lo's' O' 'adiposi'y'/exp O' 'adiposi'y' OR obes*:ti,ab OR overweight:ti,ab O' 'over weig't':ti,ab OR overeat*:ti,ab O' 'over ea**':ti,ab OR adipos*:ti,ab ((bmi O' 'body mass ind'x' OR weight) NEAR/2 (los* OR change* OR reduc*)):ti,ab
Microbiot	AND 'microbio'a'/exp O' 'gastrointestinal microbio'e'/exp OR dysbiosis/exp OR microbiota:ti,ab OR microbiome:ti,ab OR microflora:ti,ab O' 'gastrointestinal flo'a':ti,ab O' 'gut flo'a':ti,ab O' 'intestinal flo'a':ti,ab OR 'gastrointestinal microbial communit\$:ti,ab O' 'enteric bacter'a':ti,ab O' 'pathogenic bacter'a':ti,ab O' 'beneficial bacter'a':ti,ab OR dysbiosis:ti,ab
Fitoterápico	AND 'herbal medici'e'/exp O' 'phytothera'y'/exp O' 'medicinal pla't'/exp OR Ethnopharmacology/exp OR 'Chinese herbal drugs'/exp OR 'Plant Extracts'/exp OR 'Traditional medicine'/exp OR herb*:ti,ab OR phytotherapy:ti,ab OR plant*:ti,ab O' 'chinese medici'e':ti,ab O' 'traditional medici'e':ti,ab OR ((folk or indigenous) NEAR/2 (medicine or remed\$)):ti,ab OR ('acacia means'i':ti,ab O' 'acanthopanax senticos's':ti,ab O' 'acanthopanax sessiliflor's':ti,ab O' 'actinidia argu'a':ti,ab O' 'adiantum capillus- vener's':ti,ab O' 'aegle marmel's':ti,ab O' 'aesculus turbina'e':ti,ab O' 'agave angustifol'a':ti,ab O' 'agave potator'm':ti,ab O' 'aloe barbadens's':ti,ab O' 'aloe ve'a':ti,ab O' 'alpinia officinar'm':ti,ab O' 'amorphophallus konj'c':ti,ab O' 'araucaria angustifol'a':ti,ab O' 'arum palaestin'm':ti,ab O' 'aster yome'a':ti,ab O' 'atractylodes lanc'a':ti,ab O' 'ba q'a':ti,ab O' 'benincasa hispi'a':ti,ab O' 'betula platyphyl'a':ti,ab O' 'black soya be'n':ti,ab O' 'blue ber'y':ti,ab O' 'bofu-tsusho-s'n':ti,ab O' 'bos indic's':ti,ab O' 'brassica nig'a':ti,ab OR calabash:ti,ab O' 'calotropis procera ait'n':ti,ab OR cambogia:ti,ab O' 'camellia sinens's':ti,ab OR caper:ti,ab O' 'capparis decid'a':ti,ab O' 'capparis sicu'a':ti,ab OR capsicum:ti,ab O' 'caralluma fimbria'e':ti,ab O' 'caralluma quadrangul'r':ti,ab O' 'carissa carand's':ti,ab O' 'carthamus tinctori's':ti,ab O' 'cassia siam'a':ti,ab O' 'catha edul's':ti,ab O' 'celastrus requel'i':ti,ab O' 'chinese will'w':ti,ab O' 'chrysanthemum indic'm':ti,ab OR chuanshanlong:ti,ab O' 'cirsium setide's':ti,ab OR 'cissus quadrangular\$:ti,ab OR citrus:ti,ab O' 'clusia nemroi'a':ti,ab O' 'coffea

arabi'a':ti,ab O' 'coleus forskohl'i':ti,ab O' 'cordia salicifolia
 ch'm':ti,ab O' 'corn si'k':ti,ab O' 'cosmos caudat's':ti,ab
 O' 'crataegus azarol's':ti,ab O' 'crocus sativ's':ti,ab
 O' 'cudrania tricuspada'a':ti,ab O' 'curcuma lon'a':ti,ab
 OR curcumim:ti,ab O' 'curry leav's':ti,ab O' 'cyclocarya
 paliur's':ti,ab O62ricusra:ti,ab OR dioscorea:ti,ab
 O' 'diospyros ka'i':ti,ab OR dunyeshuyu:ti,ab O' 'ecklonia
 ca'a':ti,ab O' 'eclipta al'a':ti,ab O' 'eisenia bicycl's':ti,ab
 O' 'eleusine indi'a':ti,ab O' 'eugenia caryophyll's':ti,ab
 O' 'euphorbia supi'a':ti,ab OR evodiae:ti,ab O' 'flos
 sophor'e':ti,ab OR fucoxanthin:ti,ab OR garcinia:ti,ab
 O' 'gardenia jasminoid's':ti,ab OR gymnema:ti,ab
 O' 'ginkgo bilo'a':ti,ab OR ginseng:ti,ab
 OR glucomannan:ti,ab O' 'glycine hispi'a':ti,ab O' 'glycine
 m'x':ti,ab O' 'glycyrrhiza uralens's':ti,ab
 OR glycyrrhizae:ti,ab O' 'griffonia simplicifol'a':ti,ab
 OR guarana:ti,ab OR 'gymenma sylvestr'\$':ti,ab
 O' 'gypsum fibros'm':ti,ab OR honeyberry:ti,ab O' 'ilex
 paraguariens's':ti,ab O' 'irvingia gabonens's':ti,ab
 O' 'kindal ba'k':ti,ab OR kokum:ti,ab) AN' 'fruit ri'd':ti,ab
 OR konjak:ti,ab OR kunth:ti,ab O' 'lagenaria
 sicerar'a':ti,ab O' 'ligularia fische'i':ti,ab O' 'limonia
 acidissi'a':ti,ab O' 'lingui zhugan decocti'n':ti,ab
 O' 'lonicera caerul'a':ti,ab O' 'magnolia officinal's':ti,ab
 O' 'maidenhair fe'n':ti,ab O' 'malus hupehens's':ti,ab
 O' 'malus prunifol'a':ti,ab O' 'malva parviflo'a':ti,ab
 O' 'matarique ro't':ti,ab O' 'maytenus ilicifolia marti's':ti,ab
 O' 'mondo gra's':ti,ab O' 'morus al'a':ti,ab
 O' 'morusaustrails po'r':ti,ab O' 'murraya koenig'i':ti,ab
 O' 'nelumbo nucife'a':ti,ab O' 'nigella sati'a':ti,ab O' 'niu
 chang ch'h':ti,ab OR omija:ti,ab O' 'ophiopogon
 japonic's':ti,ab OR 'salacia reticulat'\$':ti,ab O' 'origanum
 da'i':ti,ab O' 'oroxylum indic'm':ti,ab OR paeoniae:ti,ab
 O' 'panax ginse'g':ti,ab O' 'panax japonic's':ti,ab O' 'panax
 quinquefoli'm':ti,ab O' 'paullinia cupa'a':ti,ab O' 'perilla
 frutesce's':ti,ab O' 'peucedanum japonicum thu'b':ti,ab
 O' 'phaseolus vulgar's':ti,ab OR platycodi:ti,ab
 O' 'platycodon grandiflor'm':ti,ab O' 'pomegranate seed
 o'l':ti,ab O' 'poria macrocephal'e':ti,ab O' 'prunus
 salici'a':ti,ab O' 'psacalium decomposit'm':ti,ab O' 'psidium
 guaja'a':ti,ab O' 'punica granat'm':ti,ab O' 'purple
 peril'a':ti,ab OR radix:ti,ab O' 'ramulus cinnamo'i':ti,ab
 O' 'rhizoma coptid's':ti,ab OR rhubarb:ti,ab OR coptis:ti,ab
 O' 'rhus coriar'a':ti,ab O' 'rosmarinus officinal's':ti,ab
 O' 'salicornia europa'a':ti,ab O' 'salix matsuda'a':ti,ab
 O' 'salvia officinal's':ti,ab O' 'sapindus rar'k':ti,ab
 OR satiereal:ti,ab O' 'schisandra chinens's':ti,ab
 OR scutellariae:ti,ab O' 'semen cass'a':ti,ab O' 'sepiaria
 le'f':ti,ab OR sifangshuiniuji:ti,ab O' 'smilax chi'a':ti,ab
 OR spirulina:ti,ab OR sojutsu:ti,ab O' 'solanum

tuberos'm':ti,ab O' 'sweet tea tr'e':ti,ab O' 'swertia
 chirayi'a':ti,ab O' 'swietenia mahoga'y':ti,ab O' 'silybum
 marian'm':ti,ab OR syriacum:ti,ab OR talcum:ti,ab
 O' 'terminalia panicula'e':ti,ab O' 'thunder god vi'e':ti,ab
 O' 'tripterygium wilford'i':ti,ab OR tuoshu:ti,ab
 OR turmeric:ti,ab O' 'ulam ra'a':ti,ab O' 'vaccinium
 ash'i':ti,ab O' 'vitis vinife'a':ti,ab O' 'wasabia japonica
 mats'm':ti,ab O' 'wes63ricuspan pla't':ti,ab O' 'withania
 somnife'a':ti,ab OR xanthigen:ti,ab O' 'xin-ju-xiao-
 gaofa'g':ti,ab O' 'yellow pea fib'r':ti,ab O' 'yerba ma'e':ti,ab
 O' 'zea ma's':ti,ab O' 'zhemu fru't':ti,ab OR zicao:ti,ab
 O' 'zingiber officina'e':ti,ab OR gc:ti,ab OR gnn:ti,ab

AND**Tipo de Estudo**

random*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR
 ((cross NEXT/1 over*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR
 ((doubl* NEAR/1 blind*):ab,ti) OR ((singl* NEAR/1
 blind*):ab,ti) OR assign*:ab,ti O63ricuspiat*:ab,ti OR
 trial:ab,ti OR group*:ab,ti OR control*:ab,ti

NOT**Limit'**

'anim'l'/exp O' 'nonhum'n'/exp

Web of science (main collection of WEB of SCIENCE)

Obesidade	(obes* OR overweight OR "weight loss" OR "over weight" OR overeat* O "over ea"*" OR adipos*) OR ((bmi O "body mass index" OR weight) NEAR/2 (los* OR change* OR reduc*))
	AND
Microbiota	Microbiota OR "Gastrointestinal Microbiome" OR
Field Tag:	Microbiota OR microbiome OR microflora O"
TOPIC	"Gastrointestinal Flo"a" O "gut flo"a" O "intestinal flo"a" O "Gastrointestinal Microbial Communi"*" O "enteric bacter"a" O "pathogenic bacter"a" O "beneficial bacter"a" OR dysbiosis
	AND
Fitoterápico	(herb* OR phytotherapy OR plant* O"64ricuspse medicie" O "traditional medicie" OR ((folk OR indigenous) NEAR/2 (medicine* OR remed*)) OR
Field Tag:	"Acacia meansii" OR "Acanthopanax senticosus" OR
TOPIC	"Acanthopanax sessiliflorus" OR "Actinidia arguta" OR "Adiantum capillus-veneris" OR "Aegle marmelos" OR "Aesculus turbinata" OR "Agave angustifolia" OR "Agave potatorum" OR "Aloe barbadensis" OR "Aloe vera" OR "Alpinia officinarum" OR "Amorphophallus konjac" OR "Araucaria angustifolia" OR "Arum palaestinum" OR "Aster yomena" OR "Atractylodes lancea" OR "Ba Qia" OR "Benincasa hispida" OR "Betula platyphylla" OR "Black soya bean" OR "blue berry" OR "Bofu-tsusho-san" OR "Bos indicus" OR "Brassica nigra" OR Calabash OR "Calotropis procera Aiton" OR Cambogia OR "Camellia sinensis" OR Caper OR "Capparis decidua" OR "Capparis sicula" OR Capsicum OR "Caralluma fimbriata" OR "Caralluma quadrangular" OR "Carissa carandas" OR "Carthamus tinctorius" OR "Cassia siamea" OR "Catha edulis" OR "Celastrus reuelii" OR "Chinese willow" OR "Chrysanthemum indicum" OR Chuanshanlong OR "Cirsium setidens" OR "Cissus quadrangular*" OR Citrus OR "Clusia nemroisa" OR "Coffea arabica" OR "Coleus forskohlii" OR "Cordia salicifolia Cham" OR "Corn silk" OR "Cosmos caudatus" OR "Crataegus azarolus" OR "Crocus sativus" OR "Cudrani64ricuspidateta" OR "Curcuma longa" OR curcumim OR "Curry leaves" OR "Cyclocarya paliurus" OR Cynara OR Dioscorea OR "Diospyros kaki" OR Dunyeshuyu OR "Ecklonia cava" OR "Eclipta alba" OR "Eisenia bicyclis" OR "Eleusine indica" OR "Eugenia caryophyllus" OR "Euphorbia supina" OR Evodiae OR "flos sophorae" OR fucoxanthin OR Garcinia OR "Gardenia jasminoides" OR Gymnema OR "Ginkgo biloba" OR ginseng OR Glucomannan OR "Glycine hispida" OR "Glycine max" OR "Glycyrrhiza uralensis" OR Glycyrrhizae OR "Griffonia simplicifolia" OR Guarana OR

"Gymenma sylvestr\$" OR "Gypsum Fibrosum" OR
 Honeyberry OR "Ilex paraguariensis" OR "Irvingia
 gabonenses" OR "Kindal bark" OR Kokum "fruit rind" OR
 Konjak OR Kunth OR "Lagenaria siceraria" OR "Ligularia
 fischeri" OR "Limonia acidissima" OR "Lingui Zhugan
 Decoction" OR "Lonicera caerulea" OR "Magnolia
 officinalis" OR "Maidenhair fern" OR "Malus hupehensis"
 OR "Malus prunifolia" OR "Malva parviflora" OR
 "Matarique root" OR "Maytenus ilicifolia Martius" OR
 "Mondo grass" OR "Morus alba" OR "Morusaustrials poir"
 OR "Murraya koenigii" OR "Nelumbo nucifera" OR
 "Nigella sativa" OR Niu-chang-chih OR Omija OR
 "Ophiopogon japonicas" OR "Salacia reticulat*" OR
 "Organum dayi" OR "Oroxylum indicum" OR Paeoniae
 OR "Panax ginseng" OR "Panax japonicas" OR "Panax
 quinquefolium" OR "Paullinia cupana" OR "Perilla
 frutescens" OR "Peucedanum japonicum Thunb" OR
 "Phaseolus vulgaris" OR Platycodi OR "Platycodon
 grandiflorum" OR "pomegranate seed oil" OR "poria
 Macrocephalae" OR "Prunus salicina" OR "Psacalium
 decompositum" OR "Psidium guajava" OR "Punica
 granatum" OR "Purple perilla" OR Radix OR "Ramulus
 Cinnamomi" OR "Rhizoma coptidis" OR rhubarb OR
 Coptis OR "Rhus coriaria" OR "Rosmarinus officinalis" OR
 "Salicornia europaea" OR "Salix matsudana" OR "Salvia
 officinalis" OR "Sapindus rarak" OR Satiereal OR
 "Schisandra chinensis" OR Scutellariae OR "semen
 cassia" OR "Sepiaria leaf" OR Sifangshuiniuji OR "Smilax
 china" OR Spirulina OR Sojutsu OR "Solanum
 tuberosum" OR "Sweet tea tree" OR "Swertia chirayita"
 OR "Swietenia mahogany" OR "Silybum marianum" OR
 syriacum OR talcum OR "Terminalia paniculate" OR
 "Thunder god vine" OR "Tripterygium wilfordii" OR
 Tuoshu OR Turmeric OR "Ulam Raja" OR "Vaccinium
 ashei" OR "Vitis vinifera" OR "Wasabia japonica Matsum"
 OR "West African Plant" OR "Withania somnifera" OR
 Xanthigen OR "Xin-ju-xiao-gaofang" OR "Yellow pea
 fiber" OR "Yerba mate" OR "Zea mays" OR "Zhemu fruit"
 OR Zicao OR "Zingiber officinale" OR GC OR GNN)

NOT

AB=(animal* OR mice OR rat* OR mouse)

Limit

Field Tag:

Abstract

Search in Scopus

Obesidade Field Tag: abstract, title and key-words	(TITLE-ABS-KEY (obes* OR overweight OR "weight loss" OR "over weight" OR overeat* O "over ea"* OR adipos*) OR ((bmi O "body mass index" OR weight) W/2 (los* OR change* OR reduc*))) AND
Microbiota Field Tag: abstract, title and key-words	(TITLE-ABS-KEY (Microbiota OR "Gastrointestinal Microbiome" OR Microbiota OR microbiome OR microflora O "Gastrointestinal Flo"a" O "gut flo"a" O "intestinal flo"a" O "Gastrointestinal Microbial Communi"* O "enteric bacter"a" O "pathogenic bacter"a" O "beneficial bacter"a" OR dysbiosis)) AND
Fitoterápico Field Tag: abstract, title and key-words	(TITLE-ABS-KEY (herb* OR phytotherapy OR plant* O "66ricuspse medici"e" O " traditional medici"e" OR ((folk OR indigenous) W/2 (medicine* OR remed*)) OR "Acacia meansii" OR "Acanthopanax senticosus" OR "Acanthopanax sessiliflorus" OR "Actinidia arguta" OR "Adiantum capillus-veneris" OR "Aegle marmelos" OR "Aesculus turbinata" OR "Agave angustifolia" OR "Agave potatorum" OR "Aloe barbadensis" OR "Aloe vera" OR "Alpinia officinarum" OR "Amorphophallus konjac" OR "Araucaria angustifolia" OR "Arum palaestinum" OR "Aster yomena" OR "Atractylodes lancea" OR "Ba Qia" OR "Benincasa hispida" OR "Betula platyphylla" OR "Black soya bean" OR "blue berry" OR "Bofu-tsusho-san" OR "Bos indicus" OR "Brassica nigra" OR Calabash OR "Calotropis procera Aiton" OR Cambogia OR "Camellia sinensis" OR Caper OR "Capparis decidua" OR "Capparis sicula" OR Capsicum OR "Caralluma fimbriata" OR "Caralluma quadrangular" OR "Carissa carandas" OR "Carthamus tinctorius" OR "Cassia siamea" OR "Catha edulis" OR "Celastrus requeii" OR "Chinese willow" OR "Chrysanthemum indicum" OR Chuanshanlong OR "Cirsium setidens" OR "Cissus quadrangular*" OR Citrus OR "Clusia nemroisa" OR "Coffea arabica" OR "Coleus forskohlii" OR "Cordia salicifolia Cham" OR "Corn silk" OR "Cosmos caudatus" OR "Crataegus azarolus" OR "Crocus sativus" OR "Cudrani66ricuspilateta" OR "Curcuma longa" OR curcumim OR "Curry leaves" OR "Cyclocarya paliurus" OR Cynara OR Dioscorea OR "Diospyros kaki" OR Dunyeshuyu OR "Ecklonia cava" OR "Eclipta alba" OR "Eisenia bicyclis" OR "Eleusine indica" OR "Eugenia caryophyllus" OR "Euphorbia supina" OR Evodiae OR "flos sophorae" OR fucoxanthin OR Garcinia OR "Gardenia jasminoides" OR Gymnema OR "Ginkgo biloba" OR ginseng OR Glucomannan OR "Glycine hispida" OR "Glycine max" OR "Glycyrrhiza uralensis" OR Glycyrrhizae OR "Griffonia simplicifolia" OR Guarana OR "Gymenma sylvestr\$" OR "Gypsum Fibrosum" OR Honeyberry OR "Ilex paraguariensis" OR "Irvingia gabonenses" OR "Kindal bark" OR Kokum "fruit rind" OR Konjak OR Kunth OR "Lagenaria siceraria" OR "Ligularia fischeri" OR "Limonia acidissima" OR "Lingui

Zhugan Decoction" OR "Lonicera caerulea" OR "Magnolia officinalis" OR "Maidenhair fern" OR "Malus hupehensis" OR "Malus prunifolia" OR "Malva parviflora" OR "Matarique root" OR "Maytenus ilicifolia Martius" OR "Mondo grass" OR "Morus alba" OR "Morusastrails poir" OR "Murraya koenigii" OR "Nelumbo nucifera" OR "Nigella sativa" OR Niu-chang-chih OR Omija OR "Ophiopogon japonicas" OR "Salacia reticulat*" OR "Origanum dayi" OR "Oroxylum indicum" OR Paeoniae OR "Panax ginseng" OR "Panax japonicas" OR "Panax quinquefolium" OR "Paullinia cupana" OR "Perilla frutescens" OR "Peucedanum japonicum Thunb" OR "Phaseolus vulgaris" OR Platycodi OR "Platycodon grandiflorum" OR "pomegranate seed oil" OR "poria Macrocephalae" OR "Prunus salicina" OR "Psacalium decompositum" OR "Psidium guajava" OR "Punica granatum" OR "Purple perilla" OR Radix OR "Ramulus Cinnamomi" OR "Rhizoma coptidis" OR rhubarb OR Coptis OR "Rhus coriaria" OR "Rosmarinus officinalis" OR "Salicornia europaea" OR "Salix matsudana" OR "Salvia officinalis" OR "Sapindus rarak" OR Satiereal OR "Schisandra chinensis" OR Scutellariae OR "semen cassia" OR "Sepiaria leaf" OR Sifangshuiniuji OR "Smilax china" OR Spirulina OR Sojutsu OR "Solanum tuberosum" OR "Sweet tea tree" OR "Swertia chirayita" OR "Swietenia mahogany" OR "Silybum marianum" OR syriacum OR talcum OR "Terminalia paniculate" OR "Thunder god vine" OR "Tripterygium wilfordii" OR Tuoshu OR Turmeric OR "Ulam Raja" OR "Vaccinium ashei" OR "Vitis vinifera" OR "Wasabia japonica Matsum" OR "West African Plant" OR "Withania somnifera" OR Xanthigen OR "Xin-ju-xiao-gaofang" OR "Yellow pea fiber" OR "Yerba mate" OR "Zea mays" OR "Zhemu fruit" OR Zicao OR "Zingiber officinale" OR GC OR GNN))

ARTIGOS EXCLUÍDOS

ID	TÍTULO	AUTORES	ANO	PAÍS	OBSERVAÇÃO
1	Effect of <i>Pereskia aculeata</i> Mill. in vitro and in overweight humans: A random. control. trial	Ribeiro et al	2018	Espanha	Ausência de análise da microbiota intestinal
2	<i>Rehmannia glutinosa</i> reduced waist circumferences of Korean obese women possibly through modulation of gut microbiota	Han et al	2015	Coréia do Sul	Ausência de grupo controle placebo
3	Influence of <i>Panax ginseng</i> on obesity and gut microbiota in obese middle-aged Korean women	Song et al	2013	Coréia do Sul	Ausência de grupo controle placebo
4	The effects of co-adm. of probiotics with herbal medic. on obesity, metab. endotoxemia and dysbiosis: A random. doubleblind control. clin. trial	Lee et al	2013	Coréia do Sul	Ausência de grupo controle do fitoterápico
5	Impact of <i>Buzhong Yiqi</i> Prescription on the Gut Microbiota of Patients with Obesity Manifesting Polycystic Ovarian Syndrome	Ni et al	2020	China	Ausência de grupo controle placebo
6	The anti-obesity effect of <i>Ephedra sinica</i> through modulation of gut microbiota in obese Korean women	Song et al	2014	Coréia do Sul	Ausência de grupo controle placebo
7	Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula	Xu et al	2015	China	População em estudo diferente
8	Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A random. control. pilot trial	Rebello et al	2015	Estados Unidos	Ausência de dados sobre a microbiota intestinal

APENDICE 2. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO EM PERIÓDICO

Changes in the gut microbiota after the use of herbal medicines in overweight and obese individuals: a systematic review

Author names and affiliations:

Miguel Huang

Postgraduate Program in Food, Nutrition and Health (PPG-ANS), University of State of Rio de Janeiro - R. São Francisco Xavier, 524 – 12º andar - Bloco D - Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, 20550-170, Rio de Janeiro, Brazil - miguelhuang1973@gmail.com

Cláudia dos Santos Cople-Rodrigues

Department of Applied Nutrition, University of State of Rio de Janeiro - R. São Francisco Xavier, 524 – 12º andar - Bloco D - Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, 20550-170, Rio de Janeiro, Brazil - claudiacople@gmail.com

Ilanna Marques Gomes da Rocha

Xxxxx - ilanna.marques@gmail.com

Cintia Chaves Curioni

Department of Nutrition in Public Health, University of State of Rio de Janeiro - R. São Francisco Xavier, 524 – 12º andar - Bloco E – sala 12008 - Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, 20550-170, Rio de Janeiro, Brazil - cintiacurioni@gmail.com

Corresponding author:

Cintia Chaves Curioni

R. São Francisco Xavier, 524 – 12º andar - Bloco E – sala 12008 - Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, 20550-170, Rio de Janeiro, Brazil - cintiacurioni@gmail.com

Abstract

Background & Aims

Obesity is associated with several comorbidities, considered of the main causes of death in the world. Herbal medicine has been a less expensive treatment and is increasingly applied in obesity treatment. Also, with the advent of bioinformatics, research on gut microbiota reveals a close relationship with the pathogenesis of obesity. Discussing and discovering possible effects of herbal medicine on the gut microbiota of the overweight population may open new frontiers in reversing obesogenic processes.

Methods

We conducted a systematic review guided by the question: “Does the use of herbal medicine change the composition of the intestinal microbiota of people with obesity?” Randomized clinical trials with adults with obesity assessing the effects of any herbal medicine intervention in gut microbiota were retrieved from Medline, Embase, Scopus, Web of Science, Lilacs, and Central databases from inception to February 12, 2022. Two reviewers independently performed the screening and selection of studies, data extraction, and risk of bias assessment (using the Cochrane “Risk of Bias tool 2).

Results

We identified 803 articles in the databases. After removing duplicate and reading the title and abstract, 13 publications were fully evaluated, of which five were considered eligible. The herbs analyzed were: *Moringa oleifera*, *Scutellaria baicalensis*, *Schisandra chinensis* and *Punica granatum*. The analysis of the intestinal microbiota of the clinical trials showed high taxonomic heterogeneity among themselves, not being possible to establish comparable parameters. The effects of *Schisandra chinensis* and *Scutellaria baicalensis* on the intestinal microbiota of the intervention group resulted in changes in certain bacterial genera and species, but in a different way for each participant. There was no remarkable change in the bacterial diversity of the host

microbiota from the articles that carried out the research. There were also no significant changes in anthropometry and laboratory biomarkers of the population that received the intervention with herbal medicines.

Conclusion

The present work reveals that clinical trials involving herbal medicine, gut microbiota and obesity are still incipient, whether for ethical or logistical reasons. More stratified studies can avoid interference from confounding factors and allow new discoveries about the effects of herbal medicine at longer dosages and intervention times.

Keywords: Gut microbiota, herbal medicine, obesity, diet.

Introduction

Obesity is currently the main metabolic disease reaching pandemic proportions. In 2016, the World Health Organization (WHO) estimated that more than 1.9 billion adults were overweight. Obesity is associated with an increased risk for the emergence of other diseases, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease, leading causes of death worldwide (GBD, 2018).

The essential strategies for the obesity treatment involve changes in lifestyle, such as change to a healthy eating pattern, with a predominance of fresh or minimally processed foods, and the regular practice of physical activity. There is a growing demand for the use of medicinal plants in different diseases, including endocrine ones, despite being used for centuries in the eastern world (ASTELL, 2013).

Herbal medicine has been shown to be a safe complementary treatment toward the search for the balance of homeostatic mechanisms that control the caloric equilibrium and, therefore, the restoration of the health concerning the overweight and obese population (PAYAB, 2020).

The human intestinal microbiota also makes up the list of possible factors involved in the study of causal relationships for the development of obesity, as it is also related to other comorbidities (BALLINI, 2020).

The gut microbiota is a potential therapeutic target for the use of herbal medicine in the treatment of metabolic disorders such as obesity (KUMAR, 2022), opening new paths for the health research..

Gut bacteria influence the development of metabolic disorders such as alteration of dietary energy production, imbalance in the composition of adipose tissue, inflammatory processes, as well as influencing the regulation of appetite through the gut brain axis.(ASADI, 2022).

The interaction between herbal medicine and the gut microbiota can occur in several other ways, either by altering the composition of bacteria and their secretions (YANG, 2017), or through the action of their metabolites in the body, as a result of the medicinal plants digestion (WUWEN, 2019). Therefore, the modulation of the intestinal microbiota through herbal medicines (AN, 2019) can open new frontiers aiming the elaboration of medicines or drugs for the treatment of obesity.

Therefore the present paper aimed to carry out a systematic review, updating and thus understanding the effects of herbal medicine on the intestinal microbiota of overweight and obese people.

Material & Methods

Registration and Protocol

We registered the protocol for this systematic review in the international prospective register of systematic reviews – PROSPERO (CRD42022298264) and reported our findings according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (see checklist in Supplementary Material 1).

Review question

Does the use of herbal medicine change the composition of the intestinal microbiota of people with obesity?

Criteria for considering studies for this review

The inclusion criteria based on the acronym PICOT are as follows:

Participants

Adults (over 18 years old), of both genders, with a diagnosis of overweight or obesity (Body Mass Index - BMI above 25 kg/m²).

Intervention

Any herbal agent used alone or in combination with other herbal medicines or other forms of prescription, for the therapy for obesity and its possible changes in the gut microbiota.

Comparison

Placebo, another herbal agent, or other intervention

Outcome(s)

Primary:

Changes in the gut microbiota, reduction of pathogenic species, proportion of phyla firmicutes and bacteroidetes, diversity (Chao, Simpson, and Shannon index)

Secondary:

Anthropometric measurements and main laboratory biomarkers linked to obesity-derived comorbidities. Adverse effects were also investigated since the dosage levels and pharmaceutical forms of herbal medicines can increase toxicity or cause synergistic reactions.

Types of study that were included

This study included published randomized trials.

Exclusion Criteria

Interventions with isolated constituents of plant origin (not the whole plant), vegetable oils and other dietary supplements (such as fiber or protein); studies with patients who have undergone different types of bariatric surgery or other surgeries in the gastrointestinal tract were excluded.

Search methods for identification of studies

The identification of studies was performed in Medline, Embase, Cochrane Library databases, including the Cochrane Controlled Trials Register, Scopus, and Web of Science from inception to February 12, 2022. The reference lists of included studies and reviews were also searched to identify additional relevant studies. No restrictions were applied for languages or dates. The search strategy is described in Supplementary Material 2.

Study selection

The results were transferred to the Rayyan QCRI, a systematic review web app (9). First, two researchers (MH, CC) independently screened the records' titles and abstracts. The full texts of potentially eligible records were retrieved and independently screened again (MH, CC) to confirm inclusion. Disagreements were resolved through discussion by all the researchers.

Data extraction and risk of bias assessment

Two reviewers (MH, CC) independently extracted data using standardized, piloted, data extraction forms, and assessed the study-level risk of bias using an Excel template of the Cochrane "Risk of bias" tool 2 – RoB 2.

For each trial, we extracted the following data: identification of study, country, type of study, number of participants, randomization process, blinding process, characteristics of the enrolled sample (age, sex); characteristics of the intervention (type, method, dosage, duration of the intervention), attributes of control/placebo; outcomes assessed and results; information on conflict of interest; and adverse effects of the intervention. When information regarding any of the above was unclear or

incomplete, we attempted to contact the authors of the original reports to request further details by email.

RoB 2 is structured into five domains: 1) randomization process, 2) deviations from intended interventions, 3) missing outcome data, 4) measurement of the outcome, and 5) selection of the reported result. For each domain, responses to the signaling questions were (yes, probably yes, probably no, no, or no information) and the judgment about the risk of bias for each domain followed a proposed algorithm: low risk of bias, some concerns, and high risk of bias. After this step, we judged the overall risk of bias of the study according to whether the trial had low risk bias (in all domains); some concerns (in at least one domain, but not with high-risk bias in any domain); or high risk bias (in at least one domain or some concerns in multiple domains).

Data synthesis

For data analysis, a narrative approach was used to summarize the effect of the interventions. Since the studies were very heterogeneous, it was not possible to carry out a quantitative synthesis.

In order to standardize the results, for the continuous data of the biochemical and anthropometric variables, the difference of the means for the intervention group and for the control group between the beginning and the end of the follow-up (mean change of the variable: final mean - mean in the baseline), as well as the difference in standard deviation (SD) over the same period. To estimate the treatment effect, the mean difference between the intervention and control groups was calculated with their respective confidence interval at the 95% level. This analysis was performed automatically in the Review Manager software - RevMan 5.4.1.

Results

Results of the search

In the preliminary stage of searching for articles, we retrieved 803 records from the databases. After removing the duplicates, 570 titles and abstract were screened according to the inclusion criteria. Therefore, 13 publications were fully evaluated, of which 8 were excluded.

There was an attempt to contact authors of two studies with insufficient data on the intestinal microbiota results. Both were unsuccessful, one due to data loss (REBELLO, 2015) and the other due to presenting data in a foreign language adverse to the domain for translation (SONG, 2014). Finally, five publications from four studies were included in the review. Figure 1 shows an overview of the screening procedure.

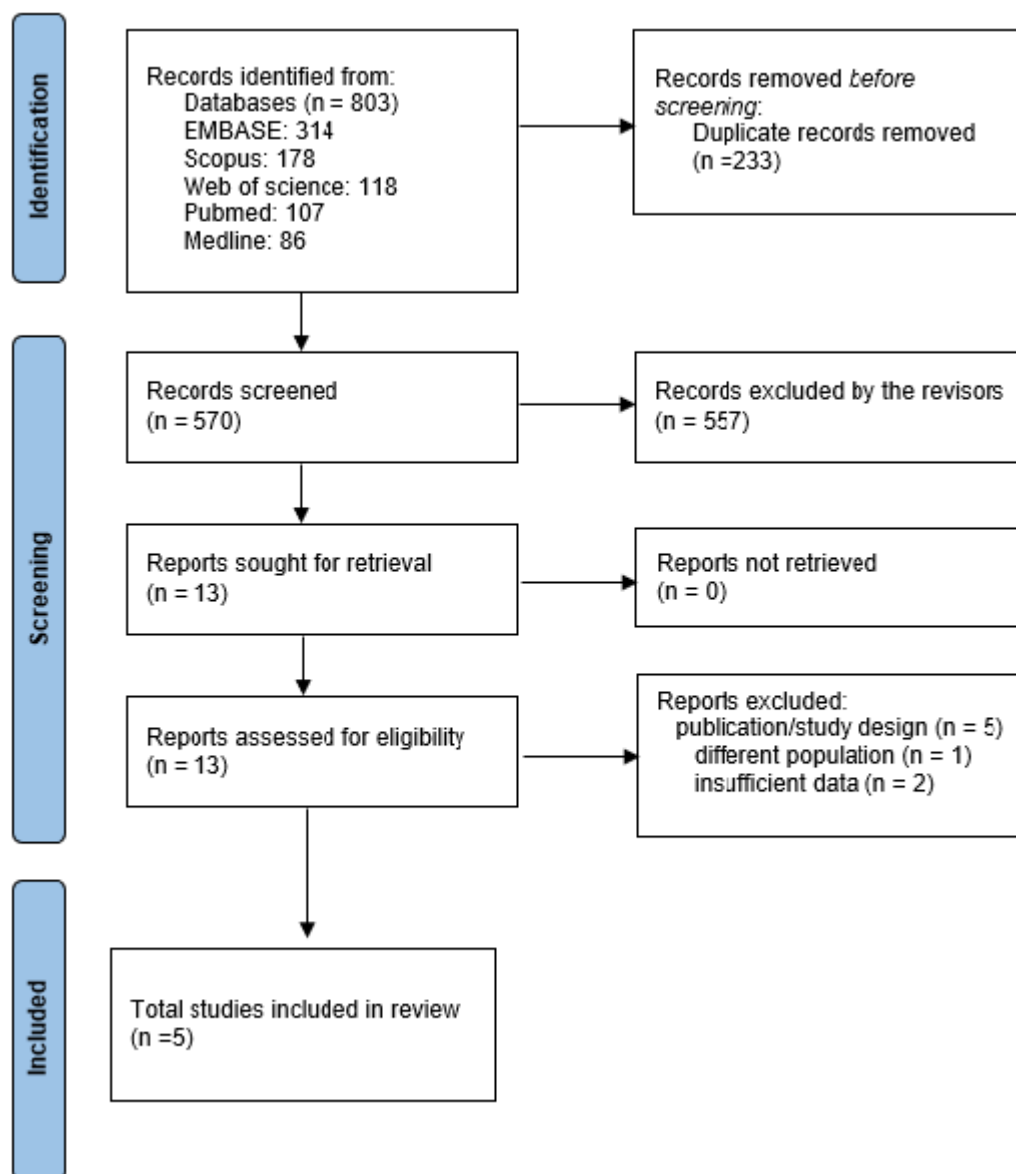




Figure 1. PRISMA study flow diagram for search up to February 12, 2022.


Risk of bias in included studies

The risk of bias assessment of the selected articles, including all domain judgments, is shown in Figure 2. Two studies were judged as low risk of bias (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018). The other two were judged to be at high risk of bias (SHIN, 2021; GOMEZ-MARTINEZ, 2021) since they did not perform an intention-to-treat analysis and showed a loss of the surveyed population by more than 5%. In addition, Song (2015) did not elaborate on the randomization process.

	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Overall
González, 2018	+	+	+	+	+	+	+
González, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Song, 2015	+	+	+	+	+	+	+
Gómez-Martínez, 2021	!	+	-	+	+	+	-
Shin, 2020	!	+	-	!	+	+	-

 Low risk

 Some concerns

 High risk

D1 Randomisation process

DS Bias arising from period and carryover effects

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

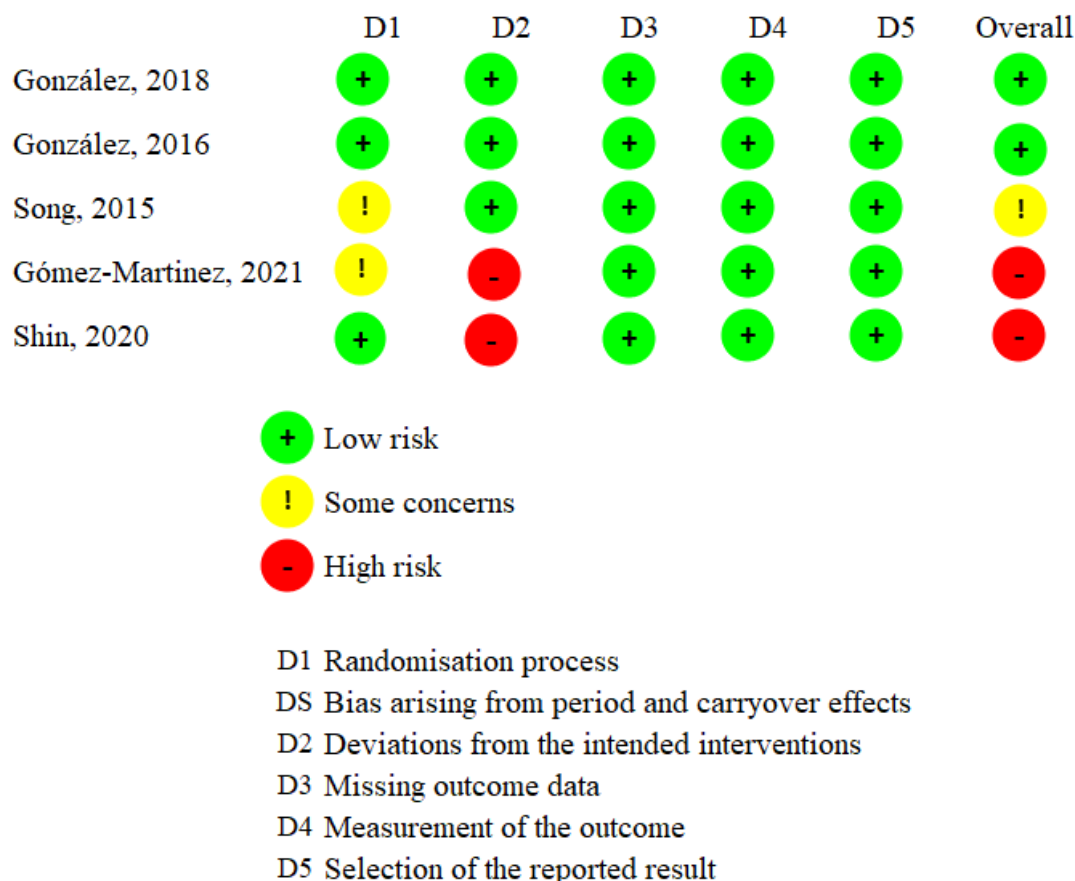


Figure 2. Risk of bias of included studies

Study characteristics

Two studies were double-blind, parallel randomized clinical trials and the other two had a crossover design (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018; SHIN, 2019). They were published from 2015 and carried out in two countries of origin: South Korea and Spain. The age ranged from 20 to 75 years old. Only Song's (2015) study included only females, while the others encompassed both sexes. Two studies were limited to the overweight population. It is noteworthy that two complementary publications of the same study were found and considered as one (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018).

The herbal medicines studied were: *Moringa oleifera* (GOMÉZ-MARTÍNEZ, 2021), *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016, 2018), *Scutellaria baicalensis* (SHIN, 2019) and *Schisandra chinensis* (SONG, 2015).

In the study by Gómez-Martínez (2021), *Moringa oleifera* was offered in 400mg/ capsules, with participants being instructed to take two capsules before the three main meals (breakfast, lunch, dinner) for 12 weeks. The study by González-Sarrías (2016; 2018) with crossover design, where participants received 450mg daily of the *Punica granatum* for three weeks and, after a three-week wash out period, another daily dose with 1,800mg over three weeks. Similarly, in the study by Shin (2019), *Scutellaria baicalensis* was tested in association with the use of metformin in a crossover trial. The dosage was 3,520mg/day for eight weeks, followed by a wash-out period of four weeks, and a further eight weeks with placebo. In both periods, the dosage of metformin was maintained according to the previous medical prescription of each participant. In the study by Song (2015), the herbal medicine *Schisandra chinensis* was offered in liquid bags of 100ml (two units), containing about 6,700mg of dry extract, consumed daily for eight weeks by the participants. Table 1 describes the details of each study.

Table 1. Characteristics of the studies included in the systematic review *Changes in the intestinal microbiota after the use of herbal medicines in overweight and obese individuals*

Author, year, country	Age (years)	BMI (Kg/m ²)	Gender	Comorbidities	N Initial / N Final (% Dropout)	Intervention / Control	Dosage	Duration
GÓMEZ-MARTÍNEZ, 2021 Spain	45 to 70	28.6±3.8 (intervention) 29.4 ±4.0 (control)	M: 29; F:36	Pre-diabetes mellitus	17 / 12 (29,41)	<i>Moringa oleifera</i>	2.400mg/day	12 weeks
GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; 2018 Spain	> 40	28.5±1.1 (27.1-29.9) overweight 33.2±3.3 (30.6-43) obese	M: 32; F:17	-	40 / 28 (30)	<i>Punica granatum</i>	0,45g/day (3 weeks) 1,8g/day (3 weeks)	24 weeks (3 weeks of wash out between dosage)
SHIN, 2019 South Korea	20 to 75	25.62±0.64 (intervention) 25.69±0.62 (control)	F e M	Diabetes mellitus tipo 2	73 / 65 (10,96)	<i>Scutellaria baicalensis</i>	3,52g/day	8 weeks (4 weeks of wash out)
SONG, 2015 South Korea	25 to 45	29.99 ± 4.27 (intervention) 28.78 ± 3.47 (control)	F	-	50 / 49 (2)	<i>Schisandra chinensis</i>	6,7g/day	12 weeks

Abbreviations: F: female; M: male

GUT MICROBIOTA

Gut microbiota research was highlighted as the main outcome in three articles (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018; SONG, 2015; SHIN, 2020), while another 2 placed it as secondary outcomes (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; GÓMEZ-MARTINEZ, 2021). Table 2 describes the main finding of microbiota analysis.

The conservation of fecal samples varied in the articles. In González-Sarrías (2016) and Shin (2019) DNA stabilizers were applied for later sending from the residences to the laboratory. In Gómez-Martínez (2021), González-Sarrías (2018) and Song (2015), the collections were followed by freezing, without the use of additives for stabilization.

Clinical trials with *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018), *Scutellaria baicalensis* (SHIN, 2019) and *Moringa oleifera* (GOMEZ-MARTÍNEZ, 2021) used 16srRNA metagenomic technology for analysis of the intestinal microbiota. The other clinical trials (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016; SONG, 2015) collected data using the qPCR technique.

The two publications of the study by González-Sarrías used different approaches in the analysis of the intestinal microbiota. In one of the articles that used the qPCR technique (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016), there was a significant increase in the genera Gordonibacter, Bacteroides and Escherichia Coli, and a reduction in lactic acid bacteria.

The other one (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018) analyzed three taxonomic levels. At the phylum level, there was an increase in Bacteroidetes and a decrease in Firmicutes. There was also an increase in Bacteroides and Faecalibacterium genera, with a reduction in Romboutsia, Anaerostipes, Dorea and Clostridium sensu stricto. At

the family level, there was an increase in Bacteroidaceae and Porphyromonadaceae, and a reduction in Peptostreptococcaceae, Clostridiaceae and Coriobacteriaceae.

The same phylum change was also observed in the clinical trial with *Schisandra chinensis* (SONG, 2015) as intervention, with a consequent reduction in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio. At the genus level, Akkermansia, Roseburia, Bacteroides, Prevotella and Bifidobacterium showed an increase, while only Ruminococcus showed a decrease in the intervention group than in the placebo group.

Treatment with *Scutellaria baicalensis* associated with metformin (SHIN, 2019) increased genus levels in Megamonas, Mobilitalea, Acetivibrio_g1, Lactobacillus and Akkermansia. And decreased for Clostridium_g23, Oscillibacter, Alloprevotella and Bifidobacterium. The Weissella population remained unchanged in both trial groups.

The use of *Moringa oleifera* (GOMEZ-MARTÍNEZ, 2021) as a strategy for glycemic control did not find population changes in the intestinal microbiota for the Bacteroides, Blautia coccoides-Eubacterium rectale, Clostridium cluster IV, Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp. and Enterobacteriaceae. The Enterococcus spp. was the only group to show a change, with an increase after *Moringa oleifera* consumption. There was no significant change in the analysis of Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia muciniphila species.

Diversity was evaluated in two trials (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018; SHIN, 2020), but without significant changes.

Table 2. Types of intestinal microbiota analysis

Article	Intervention	Microbiota analysis method	Gut Microbiota results
GÓMEZ-MARTÍNEZ, 2021	2,4g dry extract MO/day 12 weeks	16S rRNA	Positive difference only in Enterococcus. No changes in the Enterobacteriaceae family, Enterococcus genera, Clostridium cluster IV, Bifidobacterium and Lactobacillus, and Blautia coccoides, Eubacterium rectale, Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia muciniphila species.
GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2016	0,45g dry extract PG /day 3 weeks 1,8g dry extract PG/day 3 weeks	real-time qPCR	Significant increase in the genera Gordonibacter, Bacteroides and E. coli. There was a reduction in the population of lactic acid bacteria. Strong positive correlation of urolithin A producers with Gordonibacter and phylum Bacteroidetes.
GONZÁLEZ-SARRIAS, 2018	0,45g dry extract PG/day 3 weeks 1,8g dry extract PG/day 3 weeks	16S rDNA	At the phylum level, there was an increase in Bacteroidetes and a decrease in Firmicutes. Increase in Bacteroides and Faecalibacterium genera, and decrease in Romboutsia, Anaerostipes, Dorea and Clostridium sensu stricto were identified. At the family level, there was an increase in Bacteroidaceae and Porphyromonadaceae, and a reduction in Peptostreptococcaceae, Clostridiaceae and Coriobacteriaceae. No significant changes in bacterial diversity.
SHIN, 2020	3,52g dry extract SB/day 8 weeks	16S rRNA sequencing V3–V4	The composition of the intestinal microbiota did not differ between treatments. Intervention treatment increased gender levels in Megamonas, Mobilitalea, Acetivibrio_g1, AB606281_g and AB606237_g, while decreasing Clostridium_g23, Oscillibacter and Alloprevotella. Comparatively, the intervention group showed an increase in Lactobacillus, Weissella and Akkermansia, while in the control group only Bifidobacterium increased. No change in diversity.
SONG, 2015	6,7g dry extract SC/day 12 weeks	qPCR	The proportion in phylum showed an increase in Bacteroidetes and a decrease in Firmicutes for both groups. At the gender level, Akkermansia, Roseburia, Bacteroides, Prevotella and Bifidobacterium showed an increase, while only Ruminococcus showed a decrease, both of which were more relevant in the intervention group.

PG: *Punica granatum*; SC: *Schisandra chinensis*; SB: *Scutellaria baicalensis*; MO: *Moringa oleifera*

Anthropometric and biomarkers data

As a secondary objective of this systematic review, we sought to identify outcomes related to anthropometry and laboratory biomarkers of selected clinical trials. As with the intestinal microbiota data, the articles presented varied data among themselves, making it difficult to compare them. Table 3 presents the results for the parameters evaluated. When comparing the effects of the evaluated herbal medicines, no significant changes were observed.

The study by González-Sarrías (2016) grouped the results of the surveyed population by type of urolithin (UM-A, UM-B, UM-0) presented in the urine after the clinical trial. Thus, it was not possible to establish a comparison between the intervention group and the control group for the secondary objectives of this review.

The selected articles did not report adverse effects resulting from the consumption of herbal medicines, except for *Scutellaria baicalensis* (SHIN, 2019), in which one of the participants in the intervention group reported epigastric pain.

Table 3. Anthropometric data and biomarkers

	<i>Intervention</i>			<i>Control</i>			
	change	DP	N	change	DP	N	Medium difference (IC 95%)
<i>Gomez-</i>							

Martinez**2021**

<i>Glucose</i>	-2.80	7.8	31	2.0	13.2	34	-4.80 [-10.02, 0.42]
<i>Insulin</i>	1.26	4.02	31	1.82	4.24	34	-0.56 [-2.57, 1.45]
<i>HbA1c</i>	-0.09	0.30	31	0.04	0.34	34	-0.13 [-0.29, 0.03]
<i>HOMA</i>	0.24	1.06	31	0.57	1.4	34	-0.33 [-0.93, 0.27]
<i>GLP</i>	-0.80	4.93	31	-1.4	4.75	34	0.60 [-1.76, 2.96]
<i>Grelin</i>	-47.0	66.58	31	-42.6	65.48	34	-4.40 [-36.55, 27.75]
<i>PYY</i>	-6.0	17.08	31	-7.33	19.61	34	1.33 [-7.59, 10.25]

Shin 2019

<i>Glucose</i>	3.2	4.66	6	5.3	4.51	6	-2.10 [-7.29, 3.09]
<i>Insulin</i>	0.58	0.52	6	0.72	0.87	6	-0.14 [-0.95, 0.67]
<i>HbA1c</i>	0.05	0.13	6	0.03	0.14	6	0.02 [-0.13, 0.17]
<i>HOMA</i>	0.21	0.13	6	0.29	0.26	6	-0.08 [-0.31, 0.15]
<i>Weight</i>	-0.05	1.72	6	0.46	1.65	6	-0.51 [-2.42, 1.40]
<i>BMI</i>	0.01	0.49	6	0.19	0.48	6	-0.18 [-0.73, 0.37]
<i>Waist</i>	-0.22	1.28	6	0.54	1.28	6	-0.76 [-2.21, 0.69]

Song 2015

<i>Glucose</i>	-1.31	5.86	13	1.0	6.1	15	-2.31 [-6.75, 2.13]
<i>Insulin</i>	-0.41	4.26	13	-0.64	5.98	15	0.23 [-3.58, 4.04]
<i>Cholesterol</i>	-1.69	24.30	13	-5.6	20.74	15	3.91 [-12.96, 20.78]
<i>HDL</i>	-1.15	8.97	13	-8.4	20.42	15	7.25 [-4.18, 18.68]
<i>TG</i>	-27.46	109.8	13	11.6	45.84	15	-39.06 [-103.10,

							24.98]
<i>Weight</i>	-0.54	12.25	13	-0.8	8.72	15	0.26 [-7.73, 8.25]
<i>BMI</i>	-0.2	3.42	13	-0.33	2.82	15	0.13 [-2.21, 2.47]
<i>Waist</i>	-1.88	6.81	13	-1.36	7.6	15	-0.52 [-5.86, 4.82]
<i>%fat</i>	-2.39	4.19	13	-1.35	3.11	15	-1.04 [-3.81, 1.73]

DISCUSSION

The intestinal microbiota has been a growing target of research in the health area for its role in influencing diseases such as obesity. Moreover, herbal medicine presents itself as a treatment with fewer deleterious side effects compared to other types of intervention in the fight against excess weight. Knowing and understanding how herbal medicines can modulate the intestinal microbiota opens new perspectives of adjuvant action for overweight patients.

This systematic review selected five randomized clinical trials that evaluated the use of herbal medicines in the human microbiota involving 160 overweight patients, aged between 20 and 75 years. Although some positive effect has been verified, the evidence is scarce and inconsistent.

Changes in diversity were evaluated in two of the five included studies, with no change for this indicator after the herbal intervention (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018; SHIN, 2019). Diversity reduction, considered an indicator of dysbiosis, has been associated with different chronic conditions such as obesity and type 2 diabetes (DENG, 2019). Studies involving dietary interventions were able to establish a relationship between greater bacterial diversity with health benefits for overweight and obese patients (WAN, 2019; AHMAD, 2019; VETRANI, 2020). The present review did not find changes in bacterial diversity from the intervention of selected herbal medicines, either due to a lack of data or results of low relevance.

The adequacy in the ratio between the bacteroidetes/firmicutes phyla, with values close to 1.0, is also indicated as a marker of improvement in the profile of the intestinal microbiota of obese patients (CASTANER, 2019). Only two studies investigated this aspect and of these, one study verified this change with the use of *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018). This herbal medicine is metabolized

and converted by the intestinal microbiota into urolithins, from its polyphenolic compounds – ellagic acid and ellagitannins (TONEY, 2021). Among the varieties of urolithin produced, individuals capable of converting greater amounts of urolithin A had a more balanced ratio of the bacteroidetes/firmicutes ratio (SINGH, 2022).

The two clinical trials that analyzed the taxonomic levels of family, genus, and species showed clinically insignificant changes (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018) or with biases related to drug-herbal drug interaction (SHIN, 2019). Recent findings on the complexity of the gut microbial ecosystem suggest that a higher relative abundance of the phylum firmicutes and a lower relative abundance of bacteroidetes in obese individuals do not always reflect a common pattern for the genera belonging to these phyla, since several genera of the same phylum can be found to a greater or lesser extent in obese individuals (PINART, 2021).

In addition, bacterial interactions, such as commensalism, mutualism, amensalism, and the symbiotic relationship with their host increasingly reveal the role of each bacterium in the context of the “obese” microbiota profile, extrapolating the stratification by taxonomic level (FASSARELLA, 2020).

The bacterial genus *Akkermansia*, belonging to the phylum Verrucomicrobia, can colonize the mucosal layer in the intestines and modulate basal metabolism. The association between *Akkermansia* and obesity is consistent, with several studies demonstrating the potential for the treatment of metabolism related to the control of low-grade chronic inflammation and obesity (CORB, 2021). Due to its significant role in studies of intestinal microbiota, all selected clinical trials investigated its abundance. *Akkermansia* enrichment has been reported after intervention with *Scutellaria baicalensis* (SHIN, 2019) and *Schisandra chinensis* (SONG, 2015).

Another genus evaluated in the selected articles was *Bifidobacterium*. Studies relate the presence of this genus, and species as well, to the profile of eutrophic individuals (ADITHYA, 2021; BRETON, 2022). Among the findings, we emphasize the enrichment of *Bifidobacterium* in the consumption of *Schisandra chinensis* (SONG, 2015) and *Punica granatum* (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2018), which can guarantee benefits for the balance of the intestinal microbiota.

The selected articles found no significant effects on biomarkers and anthropometric data evaluated during clinical trials. A systematic review involving herbal medicines and weight loss also failed to demonstrate sufficient evidence of efficacy in randomized controlled trials (MAUNDER, 2020). Another systematic review with meta-analysis (PAYAB, 2020) showed significant effects on some biomarkers and anthropometric data. However, none of the herbs in this study were on the list of verified plants.

LIMITATIONS

The clinical trial with *Scutellaria baicalensis* was associated with the use of metformin (SHIN, 2019), a drug of the biguanide type, indicated as a first-line treatment in individuals diagnosed with type 2 diabetes. Studies prove its modulating role in the intestinal microbiota, favoring the increase in bacterial populations such as *Akkermansia* and *Lactobacillus* (WHANG, 2019; LEE, 2021). This interaction may mask the effect of the herbal medicine on changes in the intestinal microbiota, considering that there is no information about the amount and time of metformin use in this clinical trial.

Methodological differences, including fecal sample conservation techniques, may have contributed to inconsistencies in bacterial counts. Refrigeration was

associated with no significant change in fecal microbiota diversity or composition. On the other hand, samples stored using other conditions, such primers, showed substantial divergence compared to control samples under low refrigeration (CHOO, 2015; PLAUZOLLES, 2022). The fecal sample goes through several steps until it is translated into clinical interpretation through the taxonomic identification of the bacteria (SCHERZ, 2022).

In addition, the small sample size in all included studies and the impossibility of carrying out the meta-analysis due to these aforementioned differences are highlighted. It was also observed that the herbs were used with different duration times, less than a period of 8 weeks. Clinical trials with short-term interventions show transient changes in the gut microbiota that do not last (LEEMING, 2019). Obesity is a complex disease, in which in most cases a sustainable, long-term intervention is required to achieve weight loss results (SINGH, 2019).

The intestinal microbiota undergoes changes due to several factors, whether extrinsic or intrinsic. Diet is the main modulator, capable of changing the composition of the bacteria that make up the intestinal microbiota in a short time (KLIMENKO, 2018). The studies did not specify the diet composition of the participants throughout the trial period. Both macronutrients and micronutrients can modulate certain groups of bacteria (YANG, 2020), changing the data found in the analysis of clinical trials.

This is the first systematic review to evaluate changes in the gut microbiota of an overweight and obese population from randomized clinical trials using herbal medicines in the intervention. Despite the vast scientific literature in the field of intestinal microbiota since the elaboration of the MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) (EHRlich, 2011), generating a valuable database on the intestinal microbiota, randomized clinical trials are still scarce, whether due to ethical issues or

limitations in controlling confounding factors (BIAGINI, 2020). The study was carefully conducted following current protocols and methodological recommendations.

CONCLUSION

The present systematic review showed that, despite the slight changes in the intestinal microbiota of overweight individuals after the use of herbal medicines, there is still an incipient consensus regarding the effects of the use of herbal medicine. The binomial time and dosage in clinical trials involving herbal medicine in obesity treatments are diverse, and parameters must be established that allows a greater degree of comparability on their effects on the intestinal microbiota.

Metabotyping (grouping of individuals with comparable metabolic/phenotypic profiles) shows effects on the intestinal microbiota according to the individual degree of metabolism of the herbal medicine. High heterogeneity in microbial population changes within intervention groups in clinical trials was found in this study. Thus, these facts indicate that personalized nutritional recommendations can pave the way for different doses of herbal medicine as an adjuvant treatment for obesity and its comorbidities.

Future more stratified randomized clinical trials may contribute to giving more robustness to the data and allow meta-analyses to obtain quantitative results of the effects of herbal medicine on the intestinal microbiota of obese and overweight patients.

Funding Source: None

Conflict of Interest: None

Author contributions:

Miguel Huang – Conceptualization, Methodology, Validation, Resources, Data Curation, Writing - Original Draft, Review & Editing.

Ilana Marques - Resources, Data Curation, Writing Review & Editing.

Claudia Couple - Resources, Data Curation, Writing - Review & Editing.

Cintia Chaves Curioni – Conceptualization, Methodology, Validation, Resources, Data Curation, Writing - Review & Editing, Supervision, Project administration.

References

ADITHYA, K et al. Dietary Influence on the Dynamics of the Human Gut Microbiome: Prospective Implications in Interventional Therapies. **ACS Food Science & Technology**. v.1, n.5, p:717–736, 2021.

AHMAD, A et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. **PLOS ONE**. v.14, n.12, p. e0226372, 2019.

AN, XUEDONG. The interaction between the gut Microbiota and herbal medicines. **Biomedicine & pharmacotherapy**. v.118, 2019.

ASADI, A et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. **J Clin Lab Anal**. v.36, n.5, 2022.

ASTELL, K.; MATHAI, M.; SU, X. Plant extracts with appetite suppressing properties for body weight control: a systematic review of double blind randomized controlled clinical trials. **Complementary therapies in medicine**, v. 21, p.407–416, 2013.

BALLINI, A et al. Microbiota and Obesity: Where Are We Now? **Biology (Basel)**. v.9, n.12, 2020.

BIAGINI, F et al. A novel 3D in vitro model of the human gut microbiota. **Sci Rep**. v.10, n.21499, 2020.

CASTANER, O et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review.

Int J Endocrinol. v.22, 2018.

CHOO, M; LEONG, E; ROGERS B. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. **Sci Rep.** v.17, n.5, 2015.

CORB, A 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, 2021.

DENG, F; LI, Y; ZHAO, J. The gut microbiome of healthy long-living people. **Aging.** v.11, 2019.

EHRlich, D. MetaHIT: the European Union Project on metagenomics of the human intestinal tract. **Nelson KE ed.** p:307–316, 2011.

FASSARELLA, M et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. **Gut.** v.70, n.3, p:595-605, 2021.

GBD – Global burden of Disease. Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v.392, p.1923-1994, 2018.

GÓMEZ-MARTÍNEZ, S et al. Moringa oleifera Leaf Supplementation as a Glycemic Control Strategy in Subjects with Prediabetes. **Nutrients.** v.14, n.1, 2021.

GONZÁLEZ-SARRÍAS, A et al. Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomized clinical trial. **Mol Nutr Food Res.** v.61, n.5, 2016.

GONZÁLEZ-SARRÍAS, A et al. The Endotoxemia Marker Lipopolysaccharide-Binding Protein is Reduced in Overweight-Obese Subjects Consuming Pomegranate Extract by Modulating the Gut Microbiota: A Randomized Clinical Trial. **Mol Nutr Food Res.** v.62, n.11, 2018.

KLIMENKO, S et al. Microbiome Responses to an Uncontrolled Short-Term Diet Intervention in the Frame of the Citizen Science Project. **Nutrients.** v.10, n.5, 2018.

KUMAR, M et al. A Critical Review on Obesity: Herbal Approach, Bioactive Compounds, and Their Mechanism. **Applied Sciences.** v.12, 2022.

LEE, C et al. The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci.** v.22, n.7, 2021.

LEEMING, R et al. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. **Nutrients.** v.11, n.12, 2019.

MAUNDER, A et al. Effectiveness of herbal medicines for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Obes Metab.** v.22, n.6, p:891-903, 2020.

PAYAB, M. et al. Effect of the herbal medicines in obesity and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Phytotherapy Research,** v.34, p. 526-545, 2020.

PINART M et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients.** v.21, n.14, 2021.

PLAUZOLLES, A et al. Human Stool Preservation Impacts Taxonomic Profiles in 16S Metagenomics Studies. **Front Cell Infect Microbiol.** v.12, 2022.

REBELLO, C et al. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. **J Diabetes Complications.** v.29, n.8, p:1272-1276, 2015.

- SCHERZ, V; GREUB, G; BERTELLI, C. Building up a clinical microbiota profiling: a quality framework proposal. **Crit Rev Microbiol.** v.48, n.3, p:356-375, 2022.
- SHIN, N et al. Combined effects of *Scutellaria baicalensis* with metformin on glucose tolerance of patients with type 2 diabetes via gut microbiota modulation. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v.318, n.1, 2020.
- SINGH, N; STEWART, H; BENATAR, R. Intensity and duration of lifestyle interventions for long-term weight loss and association with mortality: a meta-analysis of randomised trials. **BMJ Open.** v.9, 2019.
- SINGH, A. et al. Direct supplementation with Urolithin A overcomes limitations of dietary exposure and gut microbiome variability in healthy adults to achieve consistent levels across the population. **Eur J Clin Nutr.** v.76, p:297–308, 2022.
- SONG, M et al. *Schisandra chinensis* fruit modulates the gut microbiota composition in association with metabolic markers in obese women: a randomized, double-blind placebo-controlled study. **Nutr Res.** v.35, n.8, 2015.
- TONEY, A et al. Immunomodulatory Role of Urolithin A on Metabolic Diseases. **Biomedicines.** v.9, n.192, 2021.
- VETRANI, C et al. Diets naturally rich in polyphenols and/or long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids differently affect microbiota composition in high-cardiometabolic-risk individuals. **Acta Diabetol.** v. 57, n.7, p:853-860, 2020.
- WAN, Y et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial **Gut.** v.68, p:1417-1429, 2019.
- WHANG, A; NAGPAL, R YADAV, H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. **EBioMedicine.** v.39, p:591-602, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. Key facts. Disponível em [https:// https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight). 2021.

WUWEN, F. et al. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines. **Pharmacological Research**, V. 142, p.176-191, 2019.

YANG, Q et al. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. **Nutrients**. v.12, n.2, 2020.

Supplementary Material 1: PRISMA Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Title page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2022 for Abstracts checklist.	Page 2, 3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 3, 4
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 6
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Supplementary material 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 6
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 7
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 7, 8
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 7
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 7
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Not done
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 6
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Not available
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 9, 10
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Not done
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Not done
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not done

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Not done
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Not done
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 8
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 8
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 10-12
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 9, 10
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Page 12, 15, 17, 18
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 9
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Not done
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Not done
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not done
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 9, 10
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Not done
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 19-21
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 21, 22
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 21, 22
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 22
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Page 4, 5
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 4, 5
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Page 4, 5
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 23
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 323

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Not done

Supplementary Material 2

Chinese Herbal Drugs

Medline via Ovid.

Obesity Mesh Terms and	exp obesity/ or exp overweight/ or exp weight reduction programs/ or exp weight Loss/ or exp adiposity / (obes* or overweight or over weight or overeate* or over eat* or adipos *).ti,ab. or ((bmi or body mass index or weight) adj2 (los* or change* or reduc*)).ti,ab
Gut Microbiota	AND exp microbiota/ or exp gastrointestinal microbiome/ or exp dysbiosis or (Microbiota or microbiome or microflora or Gastrointestinal Flora or gut flora or intestinal flora or Gastrointestinal Microbial Communit\$ or enteric bacteria or pathogenic bacteria or beneficia103ricuspiaa or dysbiosis).ti,ab.
Herbal medicine	AND exp herbal medicine/ or exp Phytotherapy/ or exp medicinal plant/ or exp Ethnopharmacology/ or exp Chinese herbal drugs/ or exp Plant Extracts/ or exp Traditional medicine/ or (herb* or phytotherapy or plant* o103ricuspse medicine or traditional medicine).ti,ab. or ((folk or indigenous) adj3 (medicine or remed*)) or (Acacia meansii or Acanthopanax senticosus or Acanthopanax sessiliflorus or Actinidia arguta or Adiantum capillus-veneris or Aegle marmelos or Aesculus turbinata or Agave angustifolia or Agave potatorum or Aloe barbadensis or Aloe vera or Alpinia officinarum or Amorphophallus konjac or Araucaria angustifolia or Arum palaestinum or Aster yomena or Atractylodes lancea or Ba Qia or Benincasa hispida or Betula platyphylla or Black soya bean or blue berry or Bofu-tsusho-san or Bos indicus or Brassica nigra or Calabash or Calotropis procera Aiton or Cambogia or Camellia sinensis or Caper or Capparis decidua or Capparis sicula or Capsicum or Caralluma fimbriata or Caralluma quadrangular or Carissa carandas or Carthamus tinctorius or Cassia siamea or Catha edulis or Celastrus requeii or Chinese willow or Chrysanthemum indicum or Chuanshanlong or Cirsium setidens or Cissus quadrangular* or Citrus or Clusia nemroisa or Coffea arabica or Coleus forskohlii or Cordia salicifolia Cham or Corn silk or Cosmos caudatus or Crataegus azarolus or Crocus sativus or Cudrani103ricuspilateta or Curcuma longa or curcumim or Curry leaves or Cyclocarya paliurus or Cynara or Dioscorea or Diospyros kaki or Dunyeshuyu or Ecklonia cava or Eclipta alba or Eisenia bicyclis or Eleusine indica or Eugenia caryophyllus or Euphorbia supina or Evodiae or flos sophorae or fucoxanthin or Garcinia or Gardenia jasminoides or Gymnema or Ginkgo biloba or ginseng or Glucomannan or Glycine hispida or Glycine max or Glycyrrhiza uralensis or Glycyrrhizae or Griffonia simplicifolia or Guarana or Gymenma sylvestr* or Gypsum

Fibrosum or Honeyberry or Ilex paraguariensis or Irvingia gabonenses or Kindal bark or Kokum fruit rind or Konjak or Kunth or Lagenaria siceraria or Ligularia fischeri or Limonia acidissima or Linggui Zhugan Decoction or Lonicera caerulea or Magnolia officinalis or Maidenhair fern or Malus hupehensis or Malus prunifolia or Malva parviflora or Matarique root or Maytenus ilicifolia Martius or Mondo grass or Morus alba or Morusaustrails poir or Murraya koenigii or Nelumbo nucifera or Nigella sativa or Niu-chang-chih or Omija or Ophiopogon japonicas or Salacia reticulat* or Origanum dayi or Oroxyllum indicum or Paeoniae or Panax ginseng or Panax japonicas or Panax quinquefolium or Paullinia cupana or Perilla frutescens or Peucedanum japonicum Thunb or Phaseolus vulgaris or Platycodi or Platycodon grandiflorum or pomegranate seed oil or poria Macrocephalae or Prunus salicina or Psacalium decompositum or Psidium guajava or Punica granatum or Purple perilla or Radix or Ramulus Cinnamomi or Rhizoma coptidis or rhubarb or Coptis or Rhus coriaria or Rosmarinus officinalis or Salicornia europaea or Salix matsudana or Salvia officinalis or Sapindus rarak or Satiereal or Schisandra chinensis or Scutellariae or seme104ricusae or Sepiaria leaf or Sifangshuiniuji or Smilax china or Spirulina or Sojutsu or Solanum tuberosum or Sweet tea tree or Swertia chirayita or Swietenia104ricuspini or Silybum marianum or syriacum or talcum or Terminalia paniculate or Thunder god vine or Tripterygium wilfordii or Tuoshu or Turmeric or Ulam Raja or Vaccinium ashei or Vitis vinifera or Wasabia japonica Matsum or West African Plant or Withania somnifera or Xanthigen or Xin-ju-xiao-gaofang or Yellow pea fiber or Yerba mate or Zea mays or Zhemu fruit or Zicao or Zingiber officinale or GC or GNN).ti,ab

AND**Study type**

(randomized controlled trial or clinical trial or controlled clinical trial).pt. or (random* or placebo or trial or group* or control* or crossover or parallel).ti,ab.

NOT**Limits**

exp animals/ not humans.sh.

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

<p>Obesity</p>	<p>MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees or MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees or MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees or MeSH descriptor: [Weight Loss] explode all trees MeSH descriptor: [Adiposity] explode all trees or (obes\$ or overweight or over weight or overeate\$ or over eat\$ or adipos\$):ti,ab,kw) or ((bmi o" "body mass ind"x" or weight) NEAR/2 (los\$ or change\$ or reduc\$)):ti,ab,kw</p>
<p>Gut Microbiota</p>	<p>AND MeSH descriptor: [Microbiota] explode all trees or MeSH descriptor: [Gastrointestinal Microbiome] explode all trees MeSH descriptor: [Dysbiosis] explode all trees or (Microbiota or microbiome or microflora o" "Gastrointestinal Flo"a" o" "gut flo"a" o" "intestinal flo"a" o" "Gastrointestinal Microbial Communi"\$" o" "enteric bacter"a" o" "pathogenic bacter"a" o" "beneficial bacter"a" or dysbiosis):ti,ab,kw</p>
<p>Herbal medicine</p>	<p>AND MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees or MeSH descriptor: [Phytotherapy] explode all trees or MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] explode all trees or MeSH descriptor: [Chinese herbal drugs] explode all trees or MeSH descriptor: [Plant extracts] explode all trees or MeSH descriptor: [Ethnopharmacology] explode all trees or MeSH descriptor: [Traditional Medicine] explode all trees or (herb\$ or phytotherapy or plant\$ o"105ricuspse medici"e" o" "traditional medici"e") :ti,ab,kw or ((folk or indigenous) NEAR/2 (medicine or remed\$)):ti,ab,kw or ("Acacia meansii" or "Acanthopanax senticosus" or "Acanthopanax sessiliflorus" or "Actinidia arguta" or "Adiantum capillus-veneris" or "Aegle marmelos" or "Aesculus turbinata" or "Agave angustifolia" or "Agave potatorum" or "Aloe barbadensis" or "Aloe vera" or "Alpinia officinarum" or "Amorphophallus konjac" or "Araucaria angustifolia" or "Arum palaestinum" or "Aster yomena" or "Atractylodes lancea" or "Ba Qia" or "Benincasa hispida" or "Betula platyphylla" or "Black soya bean" or "blue berry" or "Bofu-tsusho-san" or "Bos indicus" or "Brassica nigra" or Calabash or "Calotropis procera Aiton" or Cambogia or "Camellia sinensis" or Caper or "Capparis decidua" or "Capparis sicula" or Capsicum or "Caralluma fimbriata" or "Caralluma quadrangular" or "Carissa carandas" or "Carthamus tinctorius" or "Cassia siamea" or "Catha edulis" or "Celastrus reuelii" or "Chinese willow" or</p>

“Chrysanthemum indicum” or Chuanshanlong or
 “Cirsium setidens” or “Cissus quadrangularis” or Citrus
 or “Clusia nemroisa” or “Coffea arabica” or “Coleus
 forskohlii” or “Cordia salicifolia Cham” or “Corn silk” or
 “Cosmos caudatus” or “Crataegus azarolus” or “Crocus
 sativus” or “Cudrani106ricuspidateta” or “Curcuma
 longa” or curcumim or “Curry leaves” or “Cyclocarya
 paliurus” or Cynara or Dioscorea or “Diospyros kaki” or
 Dunyeshuyu or “Ecklonia cava” or “Eclipta alba” or
 “Eisenia bicyclis” or “Eleusine indica” or “Eugenia
 caryophyllus” or “Euphorbia supina” or Evodiae or “flos
 sophorae” or fucoxanthin or Garcinia or “Gardenia
 jasminoides” or Gymnema or “Ginkgo biloba” or ginseng
 or Glucomannan or “Glycine hispida” or “Glycine max” or
 “Glycyrrhiza uralensis” or Glycyrrhizae or “Griffonia
 simplicifolia” or Guarana or “Gymnema sylvestris” or
 “Gypsum Fibrosum” or Honeyberry or “Ilex
 paraguariensis” or “Irvingia gabonenses” or “Kindal bark”
 or Kokum “fruit rind” or Konjak or Kunth or “Lagenaria
 siceraria” or “Ligularia fischeri” or “Limonia acidissima”
 or “Lingui Zhugan Decoction” or “Lonicera caerulea” or
 “Magnolia officinalis” or “Maidenhair fern” or “Malus
 hupehensis” or “Malus prunifolia” or “Malva parviflora” or
 “Matarique root” or “Maytenus ilicifolia Martius” or
 “Mondo grass” or “Morus alba” or “Morusaustrials poir”
 or “Murraya koenigii” or “Nelumbo nucifera” or “Nigella
 sativa” or Niu-chang-chih or Omija or “Ophiopogon
 japonicas” or “Salacia reticulata” or “Origanum dayi” or
 “Oroxylum indicum” or Paeoniae or “Panax ginseng” or
 “Panax japonicas” or “Panax quinquefolium” or “Paullinia
 cupana” or “Perilla frutescens” or “Peucedanum
 japonicum Thunb” or “Phaseolus vulgaris” or Platycodi
 or “Platycodon grandiflorum” or “pomegranate seed oil”
 or “poria Macrocephalae” or “Prunus salicina” or
 “Psacalium decompositum” or “Psidium guajava” or
 “Punica granatum” or “Purple perilla” or Radix or
 “Ramulus Cinnamomi” or “Rhizoma coptidis” or rhubarb
 or Coptis or “Rhus coriaria” or “Rosmarinus officinalis” or
 “Salicornia europaea” or “Salix matsudana” or “Salvia
 officinalis” or “Sapindus rarak” or Satiereal or
 “Schisandra chinensis” or Scutellariae or “semen cassia”
 or “Sepiaria leaf” or Sifangshuiniuji or “Smilax china” or
 Spirulina or Sojutsu or “Solanum tuberosum” or “Sweet
 tea tree” or “Swertia chirayita” or “Swietenia mahogany”
 or “Silybum marianum” or syriacum or talcum or
 “Terminalia paniculate” or “Thunder god vine” or
 “Tripterygium wilfordii” or Tuoshu or Turmeric or “Ulam
 Raja” or “Vaccinium ashei” or “Vitis vinifera” or “Wasabia
 japonica Matsum” or “West African Plant” or “Withania
 somnifera” or Xanthigen or “Xin-ju-xiao-gaofang” or

“Yellow pea fiber” or “Yerba mate” or “Zea mays” or
“Zhemu fruit” or Zicao or “Zingiber officinale” or GC or
GNN):ti,ab,kw

EMBASE

Obesity'	'obesi'y'/exp O' 'obesi'y' O' 'overweig't'/exp O' 'overweig't' O' 'weight reduction progra's'/exp O' 'weight reduction progra's' O' 'weight lo's'/exp O' 'weight lo's' O' 'adiposi'y'/exp O' 'adiposi'y' OR obes*:ti,ab OR overweight:ti,ab O' 'over weig't':ti,ab OR overeas*:ti,ab O' 'over ea*':ti,ab OR adipos*:ti,ab ((bmi O' 'body mass ind'x' OR weight) NEAR/2 (los* OR change* OR reduc*)):ti,ab
Microbiot'	AND 'microbio'a'/exp O' 'gastrointestinal microbio'e'/exp OR dysbiosis/exp OR microbiota:ti,ab OR microbiome:ti,ab OR microflora:ti,ab O' 'gastrointestinal flo'a':ti,ab O' 'gut flo'a':ti,ab O' 'intestinal flo'a':ti,ab OR 'gastrointestinal microbial communit\$:ti,ab O' 'enteric bacter'a':ti,ab O' 'pathogenic bacter'a':ti,ab O' 'beneficial bacter'a':ti,ab OR dysbiosis:ti,ab
Herbal medicine	AND 'herbal medici'e'/exp O' 'phytothera'y'/exp O' 'medicinal pla't'/exp OR Ethnopharmacology/exp OR 'Chinese herbal drugs'/exp OR 'Plant Extracts'/exp OR 'Traditional medicine'/exp OR herb*:ti,ab OR phytotherapy:ti,ab OR plant*:ti,ab O' 'chinese medici'e':ti,ab O' 'traditional medici'e':ti,ab OR ((folk or indigenous) NEAR/2 (medicine or remed\$)):ti,ab OR('acacia means'i':ti,ab O' 'acanthopanax senticos's':ti,ab O' 'acanthopanax sessiliflor's':ti,ab O' 'actinidia argu'a':ti,ab O' 'adiantum capillus- vener's':ti,ab O' 'aegle marmel's':ti,ab O' 'aesculus turbina'e':ti,ab O' 'agave angustifol'a':ti,ab O' 'agave potator'm':ti,ab O' 'aloe barbadens's':ti,ab O' 'aloe ve'a':ti,ab O' 'alpinia officinar'm':ti,ab O' 'amorphophallus konj'c':ti,ab O' 'araucaria angustifol'a':ti,ab O' 'arum palaestin'm':ti,ab O' 'aster yome'a':ti,ab O' 'atractylodes lanc'a':ti,ab O' 'ba q'a':ti,ab O' 'benincasa hispi'a':ti,ab O' 'betula platyphyl'a':ti,ab O' 'black soya be'n':ti,ab O' 'blue ber'y':ti,ab O' 'bofu-tsusho-s'n':ti,ab O' 'bos indic's':ti,ab O' 'brassica nig'a':ti,ab OR calabash:ti,ab O' 'calotropis procera ait'n':ti,ab OR cambogia:ti,ab O' 'camellia sinens's':ti,ab OR caper:ti,ab O' 'capparis decid'a':ti,ab O' 'capparis sicu'a':ti,ab OR capsicum:ti,ab O' 'caralluma fimbria'e':ti,ab O' 'caralluma quadrangul'r':ti,ab O' 'carissa carand's':ti,ab O' 'carthamus tinctori's':ti,ab O' 'cassia siam'a':ti,ab O' 'catha edul's':ti,ab O' 'celastrus requel'i':ti,ab O' 'chinese will'w':ti,ab O' 'chrysanthemum indic'm':ti,ab OR chuanshanlong:ti,ab O' 'cirsium setide's':ti,ab OR 'cissus quadrangul'r':ti,ab OR citrus:ti,ab O' 'clusia nemroi'a':ti,ab O' 'coffea

arabi'a':ti,ab O' 'coleus forskohl'i':ti,ab O' 'cordia salicifolia
 ch'm':ti,ab O' 'corn si'k':ti,ab O' 'cosmos caudat's':ti,ab
 O' 'crataegus azarol's':ti,ab O' 'crocus sativ's':ti,ab
 O' 'cudrania tricuspid'a':ti,ab O' 'curcuma lon'a':ti,ab
 OR curcumim:ti,ab O' 'curry leav's':ti,ab O' 'cyclocarya
 paliur's':ti,ab O109ricusra:ti,ab OR dioscorea:ti,ab
 O' 'diospyros ka'i':ti,ab OR dunyeshuyu:ti,ab O' 'ecklonia
 ca'a':ti,ab O' 'eclipta al'a':ti,ab O' 'eisenia bicycl's':ti,ab
 O' 'eleusine indi'a':ti,ab O' 'eugenia caryophyll's':ti,ab
 O' 'euphorbia supi'a':ti,ab OR evodiae:ti,ab O' 'flos
 sophor'e':ti,ab OR fucoxanthin:ti,ab OR garcinia:ti,ab
 O' 'gardenia jasminoid's':ti,ab OR gymnema:ti,ab
 O' 'ginkgo bilo'a':ti,ab OR ginseng:ti,ab
 OR glucomannan:ti,ab O' 'glycine hispi'a':ti,ab O' 'glycine
 m'x':ti,ab O' 'glycyrrhiza uralens's':ti,ab
 OR glycyrrhizae:ti,ab O' 'griffonia simplicifol'a':ti,ab
 OR guarana:ti,ab OR 'gymenma sylvestr'\$':ti,ab
 O' 'gypsum fibros'm':ti,ab OR honeyberry:ti,ab O' 'ilex
 paraguariens's':ti,ab O' 'irvingia gabonens's':ti,ab
 O' 'kindal ba'k':ti,ab OR kokum:ti,ab) AN' 'fruit ri'd':ti,ab
 OR konjak:ti,ab OR kunth:ti,ab O' 'lagenaria
 sicerar'a':ti,ab O' 'ligularia fische'i':ti,ab O' 'limonia
 acidissi'a':ti,ab O' 'linggui zhugan decocti'n':ti,ab
 O' 'lonicera caerul'a':ti,ab O' 'magnolia officinal's':ti,ab
 O' 'maidenhair fe'n':ti,ab O' 'malus hupehens's':ti,ab
 O' 'malus prunifol'a':ti,ab O' 'malva parviflo'a':ti,ab
 O' 'matarique ro't':ti,ab O' 'maytenus ilicifolia marti's':ti,ab
 O' 'mondo gra's':ti,ab O' 'morus al'a':ti,ab
 O' 'morusaustrails po'r':ti,ab O' 'murraya koenig'i':ti,ab
 O' 'nelumbo nucife'a':ti,ab O' 'nigella sati'a':ti,ab O' 'niu
 chang ch'h':ti,ab OR omija:ti,ab O' 'ophiopogon
 japonic's':ti,ab OR 'salacia reticulat'\$':ti,ab O' 'origanum
 da'i':ti,ab O' 'oroxylum indic'm':ti,ab OR paeoniae:ti,ab
 O' 'panax ginse'g':ti,ab O' 'panax japonic's':ti,ab O' 'panax
 quinquefoli'm':ti,ab O' 'paullinia cupa'a':ti,ab O' 'perilla
 frutesce's':ti,ab O' 'peucedanum japonicum thu'b':ti,ab
 O' 'phaseolus vulgar's':ti,ab OR platycodi:ti,ab
 O' 'platycodon grandiflor'm':ti,ab O' 'pomegranate seed
 o'l':ti,ab O' 'poria macrocephal'e':ti,ab O' 'prunus
 salici'a':ti,ab O' 'psacalium decomposit'm':ti,ab O' 'psidium
 guaja'a':ti,ab O' 'punica granat'm':ti,ab O' 'purple
 peril'a':ti,ab OR radix:ti,ab O' 'ramulus cinnamo'i':ti,ab
 O' 'rhizoma coptid's':ti,ab OR rhubarb:ti,ab OR coptis:ti,ab
 O' 'rhus coriar'a':ti,ab O' 'rosmarinus officinal's':ti,ab
 O' 'salicornia europa'a':ti,ab O' 'salix matsuda'a':ti,ab
 O' 'salvia officinal's':ti,ab O' 'sapindus rar'k':ti,ab
 OR satiereal:ti,ab O' 'schisandra chinens's':ti,ab
 OR scutellariae:ti,ab O' 'semen cass'a':ti,ab O' 'sepiaria
 le'f':ti,ab OR sifangshuiniuji:ti,ab O' 'smilax chi'a':ti,ab
 OR spirulina:ti,ab OR sojutsu:ti,ab O' 'solanum

tuberos'm':ti,ab O' 'sweet tea tr'e':ti,ab O' 'swertia
 chiray'a':ti,ab O' 'swietenia mahoga'y':ti,ab O' 'silybum
 marian'm':ti,ab OR syriacum:ti,ab OR talcum:ti,ab
 O' 'terminalia panicula'e':ti,ab O' 'thunder god vi'e':ti,ab
 O' 'tripterygium wilford'i':ti,ab OR tuoshu:ti,ab
 OR turmeric:ti,ab O' 'ulam ra'a':ti,ab O' 'vaccinium
 ash'i':ti,ab O' 'vitis vinife'a':ti,ab O' 'wasabia japonica
 mats'm':ti,ab O' 'wes110ricuspan pla't':ti,ab O' 'withania
 somnife'a':ti,ab OR xanthigen:ti,ab O' 'xin-ju-xiao-
 gaofa'g':ti,ab O' 'yellow pea fib'r':ti,ab O' 'yerba ma'e':ti,ab
 O' 'zea ma's':ti,ab O' 'zhemu fru't':ti,ab OR zicao:ti,ab
 O' 'zingiber officina'e':ti,ab OR gc:ti,ab OR gnn:ti,ab

AND**Study type**

random*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR
 ((cross NEXT/1 over*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR
 ((doubl* NEAR/1 blind*):ab,ti) OR ((singl* NEAR/1
 blind*):ab,ti) OR assign*:ab,ti O110ricuspiat*:ab,ti OR
 trial:ab,ti OR group*:ab,ti OR control*:ab,ti

NOT**Limit'**

'anim'l'/exp O' 'nonhum'n'/exp

Web of science (main collection of WEB of SCIENCE)

Obesity	(obes* OR overweight OR "weight loss" OR "over weight" OR overeat* O "over ea"*" OR adipos*) OR ((bmi O "body mass index" OR weight) NEAR/2 (los* OR change* OR reduc*))
Field Tag:	
TOPIC	
AND	
Gut Microbiota	Microbiota OR "Gastrointestinal Microbiome" OR Microbiota OR microbiome OR microflora O "Gastrointestinal Flo"a" O "gut flo"a" O "intestinal flo"a" O "Gastrointestinal Microbial Communi"*" O "enteric bacter"a" O "pathogenic bacter"a" O "beneficial bacter"a" OR dysbiosis
Field Tag:	
TOPIC	
AND	
Herbal medicine	(herb* OR phytotherapy OR plant* O "111ricuspse medic"e" O "traditional medic"e" OR ((folk OR indigenous) NEAR/2 (medicine* OR remed*)) OR "Acacia meansii" OR "Acanthopanax senticosus" OR "Acanthopanax sessiliflorus" OR "Actinidia arguta" OR "Adiantum capillus-veneris" OR "Aegle marmelos" OR "Aesculus turbinata" OR "Agave angustifolia" OR "Agave potatorum" OR "Aloe barbadensis" OR "Aloe vera" OR "Alpinia officinarum" OR "Amorphophallus konjac" OR "Araucaria angustifolia" OR "Arum palaestinum" OR "Aster yomena" OR "Atractylodes lancea" OR "Ba Qia" OR "Benincasa hispida" OR "Betula platyphylla" OR "Black soya bean" OR "blue berry" OR "Bofu-tsusho-san" OR "Bos indicus" OR "Brassica nigra" OR Calabash OR "Calotropis procera Aiton" OR Cambogia OR "Camellia sinensis" OR Caper OR "Capparis decidua" OR "Capparis sicula" OR Capsicum OR "Caralluma fimbriata" OR "Caralluma quadrangular" OR "Carissa carandas" OR "Carthamus tinctorius" OR "Cassia siamea" OR "Catha edulis" OR "Celastrus reuelii" OR "Chinese willow" OR "Chrysanthemum indicum" OR Chuanshanlong OR "Cirsium setidens" OR "Cissus quadrangular*" OR Citrus OR "Clusia nemroisa" OR "Coffea arabica" OR "Coleus forskohlii" OR "Cordia salicifolia Cham" OR "Corn silk" OR "Cosmos caudatus" OR "Crataegus azarolus" OR "Crocus sativus" OR "Cudrani111ricuspidateta" OR "Curcuma longa" OR curcumim OR "Curry leaves" OR "Cyclocarya paliurus" OR Cynara OR Dioscorea OR "Diospyros kaki" OR Dunyeshuyu OR "Ecklonia cava" OR "Eclipta alba" OR "Eisenia bicyclis" OR "Eleusine indica" OR "Eugenia caryophyllus" OR "Euphorbia supina" OR Evodiae OR "flos sophorae" OR fucoxanthin OR Garcinia OR "Gardenia jasminoides" OR Gymnema OR "Ginkgo biloba" OR ginseng OR Glucomannan OR "Glycine hispida" OR "Glycine max" OR "Glycyrrhiza uralensis" OR Glycyrrhizae OR "Griffonia simplicifolia" OR Guarana OR

"Gymenma sylvestr\$" OR "Gypsum Fibrosum" OR
 Honeyberry OR "Ilex paraguariensis" OR "Irvingia
 gabonenses" OR "Kindal bark" OR Kokum "fruit rind" OR
 Konjak OR Kunth OR "Lagenaria siceraria" OR "Ligularia
 fischeri" OR "Limonia acidissima" OR "Linggui Zhugan
 Decoction" OR "Lonicera caerulea" OR "Magnolia
 officinalis" OR "Maidenhair fern" OR "Malus hupehensis"
 OR "Malus prunifolia" OR "Malva parviflora" OR
 "Matarique root" OR "Maytenus ilicifolia Martius" OR
 "Mondo grass" OR "Morus alba" OR "Morusaustrails poir"
 OR "Murraya koenigii" OR "Nelumbo nucifera" OR
 "Nigella sativa" OR Niu-chang-chih OR Omija OR
 "Ophiopogon japonicas" OR "Salacia reticulat*" OR
 "Origanum dayi" OR "Oroxylum indicum" OR Paeoniae
 OR "Panax ginseng" OR "Panax japonicas" OR "Panax
 quinquefolium" OR "Paullinia cupana" OR "Perilla
 frutescens" OR "Peucedanum japonicum Thunb" OR
 "Phaseolus vulgaris" OR Platycodi OR "Platycodon
 grandiflorum" OR "pomegranate seed oil" OR "poria
 Macrocephalae" OR "Prunus salicina" OR "Psacalium
 decompositum" OR "Psidium guajava" OR "Punica
 granatum" OR "Purple perilla" OR Radix OR "Ramulus
 Cinnamomi" OR "Rhizoma coptidis" OR rhubarb OR
 Coptis OR "Rhus coriaria" OR "Rosmarinus officinalis" OR
 "Salicornia europaea" OR "Salix matsudana" OR "Salvia
 officinalis" OR "Sapindus rarak" OR Satiereal OR
 "Schisandra chinensis" OR Scutellariae OR "semen
 cassia" OR "Sepiaria leaf" OR Sifangshuiniuji OR "Smilax
 china" OR Spirulina OR Sojutsu OR "Solanum
 tuberosum" OR "Sweet tea tree" OR "Swertia chirayita"
 OR "Swietenia mahogany" OR "Silybum marianum" OR
 syriacum OR talcum OR "Terminalia paniculate" OR
 "Thunder god vine" OR "Tripterygium wilfordii" OR
 Tuoshu OR Turmeric OR "Ulam Raja" OR "Vaccinium
 ashei" OR "Vitis vinifera" OR "Wasabia japonica Matsum"
 OR "West African Plant" OR "Withania somnifera" OR
 Xanthigen OR "Xin-ju-xiao-gaofang" OR "Yellow pea
 fiber" OR "Yerba mate" OR "Zea mays" OR "Zhemu fruit"
 OR Zicao OR "Zingiber officinale" OR GC OR GNN)

NOT

AB=(animal* OR mice OR rat* OR mouse)

Limit

Field Tag:

Abstract

Search in Scopus

Obesity Field Tag: abstract, title and key-words	(TITLE-ABS-KEY (obes* OR overweight OR "weight loss" OR "over weight" OR overeate* O "over ea"*" OR adipos*) OR ((bmi O "body mass index" OR weight) W/2 (los* OR change* OR reduc*))) AND
Gut Microbiota Field Tag: abstract, title and key-words	(TITLE-ABS-KEY (Microbiota OR "Gastrointestinal Microbiome" OR Microbiota OR microbiome OR microflora O "Gastrointestinal Flo"a" O "gut flo"a" O "intestinal flo"a" O "Gastrointestinal Microbial Communi"*" O "enteric bacter"a" O "pathogenic bacter"a" O "beneficial bacter"a" OR dysbiosis)) AND
Herbal medicine Field Tag: abstract, title and key-words	(TITLE-ABS-KEY (herb* OR phytotherapy OR plant* O "113ricuspse medici"e" O "traditional medici"e" OR ((folk OR indigenous) W/2 (medicine* OR remed*))) OR "Acacia meansii" OR "Acanthopanax senticosus" OR "Acanthopanax sessiliflorus" OR "Actinidia arguta" OR "Adiantum capillus-veneris" OR "Aegle marmelos" OR "Aesculus turbinata" OR "Agave angustifolia" OR "Agave potatorum" OR "Aloe barbadensis" OR "Aloe vera" OR "Alpinia officinarum" OR "Amorphophallus konjac" OR "Araucaria angustifolia" OR "Arum palaestinum" OR "Aster yomena" OR "Atractylodes lancea" OR "Ba Qia" OR "Benincasa hispida" OR "Betula platyphylla" OR "Black soya bean" OR "blue berry" OR "Bofu-tsusho-san" OR "Bos indicus" OR "Brassica nigra" OR Calabash OR "Calotropis procera Aiton" OR Cambogia OR "Camellia sinensis" OR Caper OR "Capparis decidua" OR "Capparis sicula" OR Capsicum OR "Caralluma fimbriata" OR "Caralluma quadrangular" OR "Carissa carandas" OR "Carthamus tinctorius" OR "Cassia siamea" OR "Catha edulis" OR "Celastrus requeii" OR "Chinese willow" OR "Chrysanthemum indicum" OR Chuanshanlong OR "Cirsium setidens" OR "Cissus quadrangular*" OR Citrus OR "Clusia nemroisa" OR "Coffea arabica" OR "Coleus forskohlii" OR "Cordia salicifolia Cham" OR "Corn silk" OR "Cosmos caudatus" OR "Crataegus azarolus" OR "Crocus sativus" OR "Cudrani113ricuspibateta" OR "Curcuma longa" OR curcumim OR "Curry leaves" OR "Cyclocarya paliurus" OR Cynara OR Dioscorea OR "Diospyros kaki" OR Dunyeshuyu OR "Ecklonia cava" OR "Eclipta alba" OR "Eisenia bicyclis" OR "Eleusine indica" OR "Eugenia caryophyllus" OR "Euphorbia supina" OR Evodiae OR "flos sophorae" OR fucoxanthin OR Garcinia OR "Gardenia jasminoides" OR Gymnema OR "Ginkgo biloba" OR ginseng OR Glucomannan OR "Glycine hispida" OR "Glycine max" OR "Glycyrrhiza uralensis" OR Glycyrrhizae OR "Griffonia simplicifolia" OR Guarana OR "Gymenma sylvestr\$" OR "Gypsum Fibrosum" OR Honeyberry OR "Ilex paraguariensis" OR "Irvingia gabonenses" OR "Kindal bark" OR Kokum "fruit rind" OR Konjak OR Kunth OR "Lagenaria siceraria" OR "Ligularia fischeri" OR "Limonia acidissima" OR "Lingui

Zhugan Decoction" OR "Lonicera caerulea" OR "Magnolia officinalis" OR "Maidenhair fern" OR "Malus hupehensis" OR "Malus prunifolia" OR "Malva parviflora" OR "Matarique root" OR "Maytenus ilicifolia Martius" OR "Mondo grass" OR "Morus alba" OR "Morusastrails poir" OR "Murraya koenigii" OR "Nelumbo nucifera" OR "Nigella sativa" OR Niu-chang-chih OR Omija OR "Ophiopogon japonicas" OR "Salacia reticulat*" OR "Origanum dayi" OR "Oroxylum indicum" OR Paeoniae OR "Panax ginseng" OR "Panax japonicas" OR "Panax quinquefolium" OR "Paullinia cupana" OR "Perilla frutescens" OR "Peucedanum japonicum Thunb" OR "Phaseolus vulgaris" OR Platycodi OR "Platycodon grandiflorum" OR "pomegranate seed oil" OR "poria Macrocephalae" OR "Prunus salicina" OR "Psacalium decompositum" OR "Psidium guajava" OR "Punica granatum" OR "Purple perilla" OR Radix OR "Ramulus Cinnamomi" OR "Rhizoma coptidis" OR rhubarb OR Coptis OR "Rhus coriaria" OR "Rosmarinus officinalis" OR "Salicornia europaea" OR "Salix matsudana" OR "Salvia officinalis" OR "Sapindus rarak" OR Satiereal OR "Schisandra chinensis" OR Scutellariae OR "semen cassia" OR "Sepiaria leaf" OR Sifangshuiniuji OR "Smilax china" OR Spirulina OR Sojutsu OR "Solanum tuberosum" OR "Sweet tea tree" OR "Swertia chirayita" OR "Swietenia mahogany" OR "Silybum marianum" OR syriacum OR talcum OR "Terminalia paniculate" OR "Thunder god vine" OR "Tripterygium wilfordii" OR Tuoshu OR Turmeric OR "Ulam Raja" OR "Vaccinium ashei" OR "Vitis vinifera" OR "Wasabia japonica Matsum" OR "West African Plant" OR "Withania somnifera" OR Xanthigen OR "Xin-ju-xiao-gaofang" OR "Yellow pea fiber" OR "Yerba mate" OR "Zea mays" OR "Zhemu fruit" OR Zicao OR "Zingiber officinale" OR GC OR GNN))

APENDICE 3. RESUMO PARA DIVULGAÇÃO NOS CANAIS DE COMUNICAÇÃO

ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL APÓS USO DE FITOTERÁPICOS EM INDIVÍDUOS COM SOBREPESO E OBESIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA.

INTRODUÇÃO

A obesidade está associada a uma série de comorbidades, sendo uma das principais causas de morte no mundo. A fitoterapia se apresenta como proposta menos onerosa e cada vez mais aplicada no tratamento adjuvante contra a obesidade. Com a evolução da bioinformática, a pesquisa sobre microbiota intestinal revela uma relação íntima com a obesidade. Discutir e descobrir possíveis efeitos da fitoterapia na microbiota intestinal da população com excesso de peso pode abrir novas fronteiras para uma conduta nutricional no tratamento e combate contra esta pandemia.

OBJETIVO

O presente estudo buscou sistematizar estudos que avaliaram os efeitos da fitoterapia na microbiota intestinal de pessoas com sobrepeso e com obesidade e identificar alterações relacionadas à antropometria e biomarcadores laboratoriais disponíveis.

MÉTODOS

A pergunta: “O uso da fitoterapia altera a composição da microbiota intestinal de pessoas com obesidade?” foi estabelecida como norteador desta revisão sistemática, seguindo protocolos atuais e recomendações metodológicas. Os critérios de inclusão foram definidos pela estratégia PICOS (pacientes, intervenção, comparação, desfechos, desenho de estudo). Dois revisores realizaram de forma independente a triagem e seleção dos estudos, a extração de dados e avaliação do risco de viés.

RESULTADOS

Foram identificados 803 registros nas bases de dados. Após a remoção das publicações com duplicatas, leitura do título e/ou resumo, 13 publicações foram avaliadas integralmente, dos quais 5 foram considerados elegíveis. Os fitoterápicos analisados foram: *moringa oleifera*, *scutellaria baicalensis*, *schisandra chinensis* e *punica granatum*. A análise da microbiota intestinal dos ensaios clínicos apresentou alta heterogeneidade taxonômica entre si, não sendo possível estabelecer parâmetros comparáveis. Os efeitos da *schisandra chinensis* e *scutellaria baicalensis* na microbiota intestinal do grupo intervenção variaram entre os participantes. Não houve alteração da diversidade bacteriana da microbiota intestinal nos artigos que realizaram a pesquisa. Tampouco foram verificadas alterações significativas na antropometria e biomarcadores laboratoriais da população que recebeu a intervenção com fitoterápicos.

CONCLUSÃO

O presente trabalho revela que ainda são incipientes ensaios clínicos envolvendo a fitoterapia, microbiota intestinal e obesidade, sejam por motivos éticos ou logísticos. Estudos mais estratificados podem evitar interferência de fatores confundidores e permitir novas descobertas sobre os efeitos da fitoterapia em dosagens e tempo de intervenção mais longos.



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
Alimentação, nutrição e saúde
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO - UERJ

