



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Marcella Rodrigues Guedes**

**Efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal,  
perfil lipídico, pressão arterial e função vascular em indivíduos com  
hipertensão e sobrepeso ou obesidade submetidos à restrição  
energética**

Rio de Janeiro

2023

Marcella Rodrigues Guedes

**Efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, perfil lipídico, pressão arterial e função vascular em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade submetidos à restrição energética**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Coorientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

G924 Guedes, Marcella Rodrigues.

Efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, perfil lipídico, pressão arterial e função vascular em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade submetidos à restrição energética / Marcella Rodrigues Guedes. – 2023.  
97 f.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein  
Coorientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Hipertensão – Tratamento farmacológico – Teses. 2. Probióticos – Uso terapêutico – Teses. 3. Obesidade – Complicações – Teses. I. Klein, Márcia Regina Simas Torres. II. Neves, Mario Fritsch Toros. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Marcella Rodrigues Guedes

**Efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, perfil lipídico, pressão arterial e função vascular em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade submetidos à restrição energética**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 26 de outubro de 2023.

Coorientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein (Orientadora)

Instituto de Nutrição – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Mariana Ribeiro Costa Portugal

Instituto de Nutrição – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Cristina Fajardo Diestel

Instituto de Nutrição – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Glorimar Rosa

Universidade Federal do Rio de Janeiro

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Sergio Girão Barroso

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2023

## DEDICATÓRIA

Ao meu saudoso e amado pai.

## AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe pelo suporte, incentivo e amor incondicional.

À minha querida orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dra Márcia Regina Simas Torres Klein por todos os ensinamentos, orientação, incentivo, acolhimento e confiança depositada em mim.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Mario Fritsch por todos os ensinamentos e confiança depositada em mim.

À minha querida parceira de pesquisa Karine Scanci pelo companheirismo e suporte.

Às queridas biólogas Maria de Lourdes Guimarães e Débora Valença por todo auxílio e suporte durante a pesquisa.

À professora Marta Citeli pelo auxílio com a dosagem dos biomarcadores.

Às minhas colegas de pesquisa do CLINEX e CHAMA: Michelle, Samanta e Priscila; aos bolsistas Rafael e Kaique e ao professor Sergio Kaiser pelo auxílio durante a pesquisa.

À secretária Cristiane Hipólito pelo suporte concedido durante a pesquisa.

Aos membros da banca por terem aceitado o convite.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental pelos ensinamentos.

Às minhas queridas amigas Mariana, Liana, Paula, Gabriela e Helena por todo incentivo, acolhimento e suporte.

Ao querido Daniel pelo suporte e companheirismo.

## RESUMO

GUEDES, Marcella Rodrigues. *Efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, perfil lipídico, pressão arterial e função vascular em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade submetidos à restrição energética*. 2023. 145 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A hipertensão arterial (HA) frequentemente se associa a outros fatores de risco para doenças cardiovasculares como obesidade e dislipidemia. Nos últimos anos, evidências crescentes têm sugerido um papel da disbiose intestinal na patogênese dessas desordens. Entretanto, ensaios clínicos avaliando os efeitos da suplementação de probióticos sobre esses desfechos apresentam resultados inconsistentes devido à ampla heterogeneidade dos desenhos de estudo. Sendo assim, o presente estudo objetivou avaliar em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade, submetidos à restrição energética, os efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, o perfil lipídico, a pressão arterial (PA) e a função vascular. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado, paralelo e duplo-cego, com duração de 12 semanas. Foram incluídos 66 indivíduos com idade entre 40 e 65 anos; ambos os sexos; índice de massa corporal  $\geq 25,0$  e  $< 40,0$  kg/m<sup>2</sup> e diagnóstico de HA. Foram excluídos indivíduos tabagistas; em uso de probióticos, prebióticos, simbióticos e antibióticos; e com diagnóstico de diabetes, doença renal crônica ou insuficiência hepática. Os participantes foram alocados em 2 grupos: grupo com suplementação de 9 cepas de probióticos em cápsulas ( $3 \times 10^{10}$  UFC/dia) ou grupo controle (cápsulas placebo). Os 2 grupos seguiram uma dieta hipocalórica e foram submetidos à avaliação antropométrica, de composição corporal (bioimpedância elétrica), da ingestão alimentar, laboratorial, PA, reatividade microvascular cutânea e rigidez arterial, no início e após 12 semanas de intervenção. A avaliação laboratorial incluiu perfil lipídico e concentração sérica de moléculas de adesão e adiponectina. A reatividade microvascular cutânea foi avaliada por *Laser Speckle Contrast Imaging* (PeriCam PSI-NR) e a rigidez arterial foi avaliada através da velocidade de onda de pulso (*Mobil-O-Graph*). Após 12 semanas de intervenção, foi observado no grupo probióticos: a) redução do índice de adiposidade corporal, dos perímetros de cintura, quadril e pescoço, e da razão cintura-estatura ( $p < 0,05$ ); b) redução do colesterol total e triglicérides ( $p < 0,05$ ); c) aumento do pico de perfusão durante o período de hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO), tanto quando avaliado em unidade arbitrária de perfusão como quando avaliado em condutância vascular cutânea ( $p < 0,05$ ), e aumento significativo da condutância vascular cutânea, ao comparar o período de HRPO com o período basal ( $p < 0,05$ ). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados. Dessa forma, conclui-se que no presente estudo, após o período 12 semanas de suplementação com múltiplas cepas de probióticos associada à restrição energética em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade, não foi encontrado efeito significativo sobre a adiposidade corporal, o perfil lipídico, a pressão arterial e a função vascular.

Palavras-chave: hipertensão arterial; obesidade; função vascular; microbiota intestinal; probióticos.

## ABSTRACT

GUEDES, Marcella Rodrigues. *Effects of probiotic supplementation on body adiposity, lipid profile, blood pressure and vascular function in individuals with hypertension and overweight or obesity submitted to energy restriction*. 2023. 145 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Hypertension often clusters with other cardiovascular risk factors such as obesity, and dyslipidemia. Recently, a growing body of evidence has suggested a role of gut dysbiosis in the pathogenesis of these disorders. However, clinical trials evaluating the effects of probiotic supplementation on these outcomes present inconsistent results, probably due to the wide heterogeneity in trial designs. Therefore, the present study aimed to evaluate in individuals with hypertension and overweight or obesity, submitted to energy restriction, the effects of probiotics supplementation on body adiposity, lipid profile, blood pressure (BP) and vascular function. A randomized, controlled, parallel and double-blind clinical trial was conducted with supplementation of multiple probiotic strains for 12 weeks. Were included 66 individuals aged between 40 and 65 years; of both sexes; with body mass index  $\geq 25.0$  and  $< 40.0$  kg/m<sup>2</sup> and diagnosis of hypertension. Were excluded smokers and individuals using probiotics, prebiotics, symbiotics and antibiotics; and diagnosed with diabetes, chronic kidney disease or liver failure. Participants were allocated into 2 groups: group with supplementation of 9 probiotic strains in capsules ( $3 \times 10^{10}$  CFU/day) or control group (placebo capsules). Both groups followed a hypocaloric diet and were submitted to the following evaluations anthropometric, body composition (bioelectrical impedance analysis), laboratorial, dietary intake, BP, cutaneous microvascular reactivity and arterial stiffness, at baseline and after 12 weeks of intervention. Laboratory evaluation included lipid profile and serum concentration of adhesion molecules and adiponectin. Cutaneous microvascular reactivity was evaluated by the Laser Speckel Contrast Imaging technique (PeriCam PSI-NR) and arterial stiffness was evaluated by pulse wave velocity (PWV) (Mobil-O-Graph). After 12 weeks of intervention, it was observed in the probiotic group: a) reduction in body adiposity index, circumferences of waist, hip and neck, and waist-to-height ratio ( $p < 0.05$ ); b) reduction of total cholesterol and triglycerides ( $p < 0.05$ ); c) increase in peak perfusion during the post-occlusive reactive hyperemia (PORH) period, both when evaluated in arbitrary perfusion unit and when evaluated in cutaneous vascular conductance ( $p < 0.05$ ), and significant increase in cutaneous vascular conductance, when comparing the PORH period with the basal period ( $p < 0.05$ ). However, there was no significant difference between groups in any of the parameters evaluated in the study. In conclusion, in the present study, after the 12-week period of supplementation with multiple strains of probiotics associated with energy restriction in individuals with hypertension and overweight or obesity, no significant effect was found on body adiposity, lipid profile, blood pressure and vascular function.

Keywords: hypertension; obesity; vascular function; gastrointestinal microbiome; probiotics.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho do estudo .....	34
Figura 2	Representação esquemática do fluxo de participantes no estudo .....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características de estudos avaliando os efeitos dos probióticos sobre FRCV em indivíduos com sobrepeso ou obesidade .....	27
Tabela 2	Características demográficas, do estilo de vida, antropométricas, clínicas e laboratoriais no início do acompanhamento (semana 0) .....	45
Tabela 3	Variáveis antropométricas avaliadas no início do acompanhamento (semana 0) e após 6 e 12 semanas .....	47
Tabela 4	Variáveis de adiposidade corporal obtidas por bioimpedância elétrica ....	47
Tabela 5	Pressão arterial e frequência cardíaca avaliadas no início do acompanhamento e após 6 e 12 semanas .....	49
Tabela 6	Variáveis laboratoriais avaliadas no início do acompanhamento e após 12 semanas .....	51
Tabela 7	Parâmetros hemodinâmicos centrais e velocidade da onda de pulso (VOP) avaliados por tonometria de aplanção e por método oscilométrico no início do acompanhamento e após 12 semanas .....	53
Tabela 8	Parâmetros obtidos na avaliação da reatividade microvascular cutânea no início do acompanhamento e após 12 semanas .....	55
Tabela 9	Concentração sérica das moléculas de adesão e da adiponectina no início do acompanhamento e após 12 semanas .....	57
Tabela 10	Ingestão alimentar no início do acompanhamento e após 12 semanas ....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
Aix	Índice de incremento
Aix75	Índice de incremento corrigido para 75% da frequência cardíaca
AMPK	Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina
BIA	Bioimpedância elétrica
CV	Cardiovascular
CVC	Condutância vascular cutânea
DCV	Doença cardiovascular
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
FC	Frequência cardíaca
FRCV	Fatores de risco cardiovascular
FIAF	Fator adiposo induzido pelo jejum
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon-1
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
HA	Hipertensão arterial
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HRPO	Hiperemia reativa pós-oclusiva
IAC	Índice de adiposidade corporal
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular-1
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos

MEV	Mudança de estilo de vida
NFkB	Fator nuclear <i>kappa</i> B
NO	Óxido nítrico
OLFR	Receptor olfatório
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
PAM	Pressão arterial média
PAMP	Padrão molecular associado a patógenos
PAS	Pressão arterial sistólica
PP	Pressão de pulso
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TLR	Receptor <i>Toll-like</i>
TMA	Trimetilamina
TMAO	N-óxido de trimetilamina
TNF	Fator de necrose tumoral
UAP	Unidades arbitrárias de perfusão
UFC	Unidade formadora de colônia
VCAM-1	Molécula de adesão vascular
VET	Valor energético total
VOP	Velocidade da onda de pulso

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
×	Multiplicação
β	Beta
k	Kappa
α	Alfa
cm	Centímetro
kg	Quilo
kg/m <sup>2</sup>	Quilo por metro ao quadrado
m	Metro
mL	Mililitro
dL	Decilitro
L	Litro
Mg	Miligrama
Ng	Nanograma
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
mmHG	Milímetro de mercúrio
m/s	Metro por segundo

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
1.1	<b>Hipertensão arterial</b> .....	16
1.2	<b>Microbiota intestinal</b> .....	20
1.3	<b>Microbiota intestinal e Hipertensão arterial</b> .....	21
1.4	<b>Microbiota intestinal e Obesidade</b> .....	23
1.5	<b>Microbiota intestinal e Doenças cardiovasculares</b> .....	24
1.6	<b>Probióticos</b> .....	25
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	30
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	31
3.1	<b>Objetivo geral</b> .....	31
3.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	31
4	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	32
4.1	<b>CrITÉrios de inclusão</b> .....	32
4.2	<b>CrITÉrios de exclusão</b> .....	32
4.3	<b>Desenho do estudo</b> .....	33
4.4	<b>Suplementao de cápsulas com ou sem probióticos</b> .....	34
4.5	<b>Prescrio dietética</b> .....	35
4.6	<b>Avaliao antropométrica</b> .....	35
4.7	<b>Avaliao da composio corporal</b> .....	36
4.8	<b>Avaliao laboratorial</b> .....	36
4.9	<b>Avaliao da ingestão alimentar</b> .....	37

4.10	<b>Avaliação da atividade física habitual</b> .....	38
4.11	<b>Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca</b> .....	38
4.12	<b>Avaliação da reatividade microvascular cutânea</b> .....	38
4.13	<b>Avaliação de parâmetros hemodinâmicos centrais e da rigidez arterial</b> .....	39
4.14	<b>Cálculo amostral</b> .....	40
4.15	<b>Análises estatísticas</b> .....	40
5	<b>RESULTADOS</b> .....	42
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	61
6.1	<b>Adiposidade corporal</b> .....	61
6.2	<b>Perfil lipídico</b> .....	67
6.3	<b>Pressão arterial</b> .....	71
6.4	<b>Função vascular</b> .....	74
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	77
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	77
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	78
	<b>APÊNDICE</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	92
	<b>ANEXO A</b> – Aprovação Comitê de Ética do HUPE .....	93
	<b>ANEXO B</b> – Questionário IPAQ .....	94
	<b>ANEXO C</b> – Artigo publicado 1 .....	95
	<b>ANEXO D</b> – Artigo publicado 2 .....	96
	<b>ANEXO E</b> – Artigo publicado 3 .....	97

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) consiste em uma doença crônica não transmissível, caracterizada por elevação sustentada da pressão arterial (PA) (OPARIL et al., 2018; BARROSO et al., 2021). Apresenta alta prevalência em todo o mundo e é considerada o principal fator de risco modificável para as doenças cardiovasculares (DCVs), maior causa de mortalidade global (KANNEL, 1961; NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2021). Dentre os fatores etiológicos, destaca-se a obesidade como responsável por uma parcela significativa dos casos de hipertensão. O ganho de peso corporal está diretamente associado com o aumento da PA, enquanto a perda ponderal reduz os níveis pressóricos mesmo antes do peso ideal ser alcançado (HALL et al., 2021; KOENEM et al., 2021).

Um crescente conjunto de evidências sugere que a disbiose intestinal está associada tanto com a presença de hipertensão arterial, quanto com a ocorrência de obesidade, dislipidemia, diabetes tipo 2 e DCVs (TANG et al., 2027; AVERY et al., 2021; LOUCA et al., 2021). Alguns mecanismos envolvidos na patogênese dessas desordens têm sido postulados, como a ativação da cascata pró-inflamatória induzida pela translocação dos lipopolissacarídeos (LPS) pela barreira intestinal, levando a alterações metabólicas e ganho de peso (STEPHENS et al., 2018; YANG et al., 2020; NESCI et al., 2023). Outro mecanismo se refere ao N-óxido de trimetilamina (TMAO), metabólito produzido a partir de nutrientes dietéticos pela microbiota intestinal. Estudos demonstram um papel do TMAO na disfunção endotelial, na elevação da PA e no desenvolvimento da aterosclerose, além de estar associado a maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade (GRYLLS et al., 2021; LI et al., 2022; CANYELLES et al., 2023).

Nesse contexto, houve um aumento na realização de pesquisas direcionadas para intervenções na composição da microbiota intestinal, como o uso de probióticos. Nos últimos anos, foram publicados vários ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliando os efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, o perfil lipídico e a PA. No entanto, ainda não existe consistência na literatura. Embora alguns estudos tenham observado melhoras nesses desfechos, outros não encontraram benefícios (KHALESI et al., 2014; CHO et al., 2015; PARK et al., 2015; RAYGAN et al., 2018; WANG et al., 2018; YAN et al., 2019; LEWIS-MIKHAEL et al., 2020; LIM et al., 2020). Vale destacar que os desenhos de estudo disponíveis atualmente são amplamente heterogêneos, contribuindo para os resultados controversos. Além

disso, até o momento, poucos ensaios clínicos avaliaram o efeito dos probióticos sobre a função vascular. Ressalta-se também que há carência de estudos que investiguem se os probióticos podem potencializar os efeitos da restrição calórica em indivíduos com alta complexidade de alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares, como indivíduos com hipertensão e excesso de adiposidade corporal.

## 1. REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Hipertensão arterial

As DCVs representam a principal causa de mortalidade global (FOROUZANFAR et al., 2016; VISSEREN et al., 2022). Em 2019, foram responsáveis por aproximadamente 18,6 milhões de mortes em todo o mundo, e estima-se que até 2030 sejam responsáveis por mais de 22,2 milhões de mortes (ROTH et al., 2020).

A HA constitui o principal fator de risco modificável para as DCVs, contribuindo para a mortalidade precoce. Existe uma associação independente, linear e contínua entre valores de PA e a mortalidade cardiovascular (CV) (KANDEL, 1961; WILLIAMS et al., 2018; BARROSO et al., 2021). Além disso, apresenta impacto significativo nos custos médicos e socioeconômicos, decorrentes das complicações em órgãos-alvo (BARROSO et al., 2021). Por definição, a HA consiste em uma doença crônica não transmissível, caracterizada por elevação sustentada da PA (OPARIL et al., 2018; BARROSO et al., 2021).

Apresenta epidemiologia alarmante com elevada prevalência em todo o mundo. Em 2019 foi estimado que a HA afetava em todo o mundo 1,28 bilhão de indivíduos com idade entre 30 -79 anos, correspondendo a uma prevalência padronizada por idade de 34% em homens e 32% em mulheres (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2021). No Brasil, segundo os dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico publicados em 2021, a frequência de diagnóstico de HA foi de 26,3%, sendo 27,1% entre mulheres e 25,4% entre homens. Em ambos os sexos, a frequência foi maior conforme o aumento da idade e a redução do nível de escolaridade (BRASIL, 2021).

## Etiologia

A etiologia da HA é multifatorial, envolvendo interação entre componentes genéticos, epigenéticos, ambientais e sociais (OPARIL et al., 2018; BARROSO et al., 2021). Dentre esses fatores, a obesidade destaca-se como responsável por uma parcela significativa dos casos de hipertensão, sobretudo a obesidade visceral, embora os mecanismos subjacentes ainda não sejam completamente compreendidos. Na obesidade, observa-se expansão e remodelamento do tecido adiposo, com desequilíbrio na secreção e ação de adipocinas e citocinas, havendo predomínio de mediadores pró-inflamatórios. Em conjunto, essas alterações contribuem para o desencadeamento de desordens metabólicas, incluindo resistência à insulina e dislipidemia, lipotoxicidade, inflamação crônica, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, levando à disfunção endotelial, elevação da PA e rigidez arterial (HALL et al., 2015, 2019, 2021; KOENEN et al., 2021).

A HA possui uma íntima relação com a disfunção endotelial. Em condições normais, as células endoteliais regulam o tônus vascular através da síntese de fatores vasodilatadores, como óxido nítrico (NO) e prostaciclina, dentre outros. Além disso, um endotélio saudável possui função antioxidante, anti-inflamatória e anti-trombótica, contribuindo para a homeostase vascular e controle da PA. Enquanto a disfunção endotelial é caracterizada pela diminuição da biodisponibilidade de NO e aumento da liberação de mediadores vasoconstritores, como a endotelina-1. Ocorre também aumento da produção de fatores de crescimento, do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e aumento da expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1), a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e a E-selectina. Essas alterações resultam em aumento da resistência vascular e da PA, além de favorecerem um estado pró-inflamatório, pro-aterogênico e pró-trombótico, elevando o risco CV. No entanto, a HA, por sua vez, exerce um impacto negativo adicional sobre o endotélio, agravando a disfunção e levando à perpetuação desse ciclo (OPARIL et al., 2018; CICALESE et al., 2021; SAVOIA, 2022).

Outra alteração de função e estrutura vascular que contribui para a HA é a rigidez arterial. A rigidez promove um remodelamento interno de pequenas artérias, o que aumenta a resistência vascular, a PA e, assim, a rigidez da artéria central, propiciando um ciclo de retroalimentação. A métrica clínica considerada padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial é a velocidade da onda de pulso (VOP). A VOP é uma medida da velocidade com que a onda de pressão, gerada a cada sístole, viaja ao longo da árvore arterial. Uma VOP elevada aumenta as

cargas pulsáteis na microcirculação, promovendo danos e disfunções em órgãos, como cérebro e rins. Além disso, o aumento da VOP resulta em um retorno mais precoce da onda de pulso refletida à aorta proximal, aumentando, assim, a pós-carga sobre o coração e diminuindo a pressão de perfusão coronária (BOUTOUYRIE et al., 2021; CICALESE et al., 2021; HARRISON et al., 2021; COFFMAN et al., 2021; WILCOX, 2021). A sua importância clínica tem sido confirmada por diversos estudos que demonstram que a VOP é forte preditora de eventos cardiovasculares (MATTACE-RASO et al., 2006; VLACHOPOULOS et al., 2010; STEFANADIS, 2010; BEN-SHLOMO et al., 2014).

### Diagnóstico

A HA é diagnosticada na vigência de PA sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou PA diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg e pode ser classificada em três estágios: estágio 1- PAS 140-159 mmHg e/ou PAD 90-99 mmHg; estágio 2- PAS 160-179 mmHg e/ou 100-109 mmHg; estágio 3- PAS  $\geq 180$  mmHg e/ou PAD  $\geq 110$  mmHg (BARROSO et al., 2021; MANCIA et al., 2023).

Para diagnóstico em ambulatório, a aferição da PA deve ser realizada três vezes, com intervalo de um a dois minutos, utilizando dispositivo oscilométrico ou auscultatório validado e calibrado, em pelo menos duas ocasiões diferentes e na ausência de anti-hipertensivos. Recomenda-se que na primeira consulta a medição da PA seja realizada nos dois braços. Uma diferença de PAS entre os braços  $> 15$  mmHg é sugestiva de doença ateromatosa e está associada a um risco CV aumentado. Se houver diferença de valores de PA entre os braços, recomenda-se que as leituras subsequentes sejam realizadas no braço com medida mais alta. Caso seja viável logística e economicamente, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por meio de avaliação da PA fora do consultório através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), da Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) ou da Automedida da Pressão Arterial (AMPA). Aliado ao diagnóstico, recomenda-se também a investigação de causa secundária, de lesões de órgão-alvo, de doenças associadas, além de avaliação do risco CV (WILLIAMS et al., 2018; UNGER et al., 2020; BARROSO et al., 2021).

A hipertensão raramente ocorre isoladamente, e muitas vezes ocorre concomitantemente com outros fatores de risco CV, como dislipidemia e intolerância à glicose. Essa associação de fatores de risco metabólicos tem um efeito multiplicativo sobre o risco CV. Consequentemente,

a quantificação do risco CV total é uma parte importante do processo de estratificação de risco para pacientes com hipertensão (WILLIAMS et al., 2018).

### Consequências

A hipertensão é o fator de risco mais comum e evitável para DCVs, incluindo doença coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial e doença arterial periférica, doença renal crônica e comprometimento cognitivo. Além disso, é o principal contribuinte isolado para a mortalidade por todas as causas e para a incapacidade em todo o mundo (OPARIL et al., 2018; HARRISON et al., 2021; COFFMAN et al., 2021; WILCOX, 2021).

Ao tratar a HA, é importante considerar o risco previsto de DCV aterosclerótica, mais do que apenas o nível de PA (OPARIL et al., 2018). Apesar da PA periférica ser comumente utilizada para diagnóstico e acompanhamento, estudos recentes mostram que a PA central tem melhor poder preditivo para eventos cardiovasculares futuros (PAUCA; O'ROURKE; KON, 2001; ROMAN et al., 2007; MCENIERY et al., 2014). Além disso, avanços tecnológicos permitem que a pressão aórtica possa ser determinada por técnicas não invasivas, validadas, como através da tonometria de aplanção da artéria radial (SCHULTZ et al., 2020).

### Tratamento

O tratamento deve ser baseado em uma abordagem multiprofissional, com adoção de mudança de estilo de vida (MEV) e utilização de anti-hipertensivos. A estratégia farmacológica depende do estágio da HA, do grau de risco CV e da presença de doenças associadas e lesão de órgão-alvo (BARROSO et al., 2021; MANCIA et al., 2023). Diversos estudos têm mostrado a importância do cuidado multidisciplinar para otimizar a adesão ao tratamento e o controle da PA, bem como para reduzir fatores de risco e mortalidade CV (CARTER et al., 2009; POTTHOFF; VONEND, 2017; BARROSO et al., 2021).

As recomendações de MEV incluem adoção de padrão alimentar semelhante à dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) – rico em grãos integrais, frutas e vegetais, com consumo moderado de oleaginosas e de laticínios desnatados, e baixa ingestão de carne vermelha e alimentos com alto teor de açúcar e gordura. Adicionalmente, recomenda-se redução da ingestão de sódio (até 2g/dia) e aumento do consumo de potássio, com substituição do cloreto de sódio por cloreto de potássio, quando não houver restrição. O peso corporal deve ser controlado para manutenção de índice de massa corporal (IMC) < 25 kg/m<sup>2</sup>, assim como deve ser estimulada a realização de atividade física moderada (pelo menos 150 minutos/semana). Ressalta-se também a importância da moderação do consumo de álcool, do manejo do estresse e da cessação do tabagismo (UNGER et al., 2020; BARROSO et al., 2021; MANCIA et al., 2023).

Além disso, evidências mais recentes têm sugerido que a HA pode estar associada com alterações na microbiota intestinal e que a sua modulação pode ser uma abordagem complementar para auxiliar no manejo da PA (SUN et al., 2019; MURALITHARAN et al., 2020; AVERY et al., 2021; HARRISON; COFFMAN; WILCOX, 2021).

## 1.2 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal consiste em um ecossistema complexo e heterogêneo, composto por trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus, *archae* e protozoários. Enquanto o microbioma intestinal se refere ao genoma de todos os microrganismos que abrigam o trato intestinal, contendo 100 vezes mais genes do que o genoma humano (TANG; KITAI; HAZEN, 2017; ADAK; KHAN, 2019; AGUS; CLÉMENT; SOKOL, 2021; VAN SON et al., 2021; WILKINS; REIMER, 2021).

Existe uma relação comensal entre as bactérias do intestino e o hospedeiro (VAN SON et al., 2021). Em condições normais, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial em diversas funções fisiológicas para manutenção da homeostase, como defesa contra patógenos, fermentação de componentes dietéticos não digeridos, síntese de vitaminas, manutenção da barreira intestinal, além de regulação do sistema imunológico (ADAK; KHAN, 2019; ZUBCEVIC et al., 2019; AGUS; CLÉMENT; SOKOL, 2021; KASPRZAK-DROZD et al., 2021).

Em indivíduos saudáveis, a composição da microbiota intestinal é caracterizada por sua abundância, diversidade e riqueza. Composta predominantemente por dois principais filos, Bacteroidetes e Firmicutes, que correspondem a aproximadamente 90% da microbiota intestinal (ADAK; KHAN, 2019; VAN SON et al., 2021; WILKINS; REIMER, 2021).

Além da predisposição genética, diversos fatores ambientais interferem na composição da microbiota, incluindo sedentarismo, tabagismo, envelhecimento, alguns medicamentos e dieta (GOODRICH et al., 2014; ZHERNAKOVA et al., 2016; ADAK; KHAN, 2019; MURALITHARAN et al., 2020; WEERSMA; ZHERNAKOVA; FU, 2020; KASPRZAK-DROZD et al., 2021). Vários estudos demonstram que componentes dietéticos podem modular a composição e a função da microbiota intestinal. Um padrão alimentar ocidental, caracterizado por alta ingestão de ultraprocessados, gordura saturada e açúcar, tem sido associado à uma microbiota desfavorável. Enquanto uma maior ingestão de fibras e a adesão a um padrão alimentar saudável, como a dieta mediterrânea, têm se associado a efeitos benéficos na microbiota intestinal (CANI et al., 2007; ZHERNAKOVA et al., 2016; MARTINEZ; LEONE; CHANG, 2017; SINGH et al., 2017; MICLOTTE; VAN DE WIELE, 2020).

No geral, a disbiose intestinal é definida como alterações na composição da comunidade microbiana em relação à encontrada em indivíduos saudáveis, e é caracterizada por redução da diversidade, perda de microrganismos benéficos e expansão de outros potencialmente nocivos. Essa alteração na composição da microbiota intestinal pode afetar direta ou indiretamente o metabolismo do hospedeiro (MURALITHARAN et al., 2020; WITKOWSKI; WEEKS; HAZEN, 2020; LEE; CHANG, 2021).

### **1.3 Microbiota intestinal e Hipertensão arterial**

Estudos observacionais demonstram que a HA está associada à disbiose intestinal, caracterizada por uma redução da diversidade bacteriana e um desequilíbrio na proporção dos filos, com aumento da razão Firmicutes/Bacteroidetes (YANG et al., 2015; SUN et al., 2019; LOUCA et al., 2021).

Vários mecanismos vêm sendo estudados, incluindo o papel dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) na regulação da PA. Os AGCCs são metabólitos derivados da microbiota, sendo o acetato, o propionato e o butirato os mais abundantes, produzidos durante o processo de fermentação de carboidratos não digeríveis (TANG; KITAI; HAZEN, 2017;

MURALITHARAN et al., 2020). Os seus efeitos biológicos derivam da interação com receptores acoplados à proteína G (GPCRs), tais como GPR41, GPR43, GPR109A e o recém-identificado receptor olfatório OLF78. A distribuição desses receptores abrange diversos tecidos, como vasculatura e rins, e está intimamente ligada à regulação da vasorreatividade. O receptor OLF78 é expresso nas células musculares lisas dos vasos e no aparelho juxtaglomerular, desempenhando um papel central na liberação de renina e nas mudanças na resistência vascular, contribuindo, assim, para a hipertensão. Em contraste, o receptor GPR41, presente no endotélio vascular, estimula a vasodilatação e redução da PA (MA; LI, 2018; WITKOWSKI; WEEKS; HAZEN, 2020; YANG et al., 2020; AVERY et al., 2021; MASENGA et al., 2022). Além disso, recentemente, tem sido estudada a associação entre a disbiose intestinal e uma comunicação simpático-intestinal disfuncional, sugerindo um papel crucial no desenvolvimento da hipertensão (SANTISTEBAN et al., 2017).

Outro mecanismo potencial envolve a translocação de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como LPS e peptídeos glicanos. Na condição de disbiose intestinal, observa-se um aumento da permeabilidade do epitélio intestinal, favorecendo a passagem dessas moléculas. Os LPS são componentes estruturais da parede celular de bactérias Gram-negativas que podem atravessar a barreira intestinal, alcançar a circulação e se ligar a receptores *Toll-like* (TLRs), modulando vias de sinalização celular. A ligação dos LPS ao TLR-4 ativa o fator de transcrição nuclear kappa B (NFkB), com consequente aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6, IL-1, IL-27 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), desencadeando uma cascata pró-inflamatória e oxidativa. Assim, ocorre aumento da liberação de radicais livres, por meio da NADPH oxidase, que contribuem para a disfunção endotelial através da oxidação de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que diminuem para a produção de NO, em paralelo ao aumento de endotelina-1, levando à vasoconstrição e redução da vasodilatação (MA; LI, 2018; WITKOWSKI; WEEKS; HAZEN, 2020; YANG et al., 2020; GRILLS; SEIDLER; NEIL, 2021).

Adicionalmente, Li et al (2022) destacaram que maiores níveis circulantes de TMAO estão correlacionados com níveis mais elevados de PAS (LI et al., 2022a). Essa relação também foi corroborada por outras metanálises, que encontraram associações positivas entre a concentração circulante de TMAO e o aumento do risco de desenvolvimento e prevalência da HA (GE et al., 2020; ABBASALIZAD FARHANGI; VAJDI, 2021). O TMAO é formado a partir de nutrientes dietéticos, como a colina, a betaína e a L-carnitina. No lúmen intestinal, esses nutrientes são metabolizados em trimetilamina (TMA) pela atividade de enzimas liases produzidas por bactérias comensais. Devido ao aumento da permeabilidade do epitélio

intestinal, a TMA atravessa a barreira intestinal e alcança a circulação. No fígado, a TMA é oxidada à TMAO pela enzima flavina monooxigenase-3 (TANG; KITAI; HAZEN, 2017; WITKOWSKI; WEEKS; HAZEN, 2020). Embora o papel exato do TMAO na hipertensão não seja tão claro quanto em outros fatores de risco cardiovasculares, sugere-se que possa contribuir por meio da indução de disfunção endotelial e estresse oxidativo (MURALITHARAN et al., 2020).

#### 1.4 Microbiota intestinal e Obesidade

Evidências também demonstram mudanças quantitativas e qualitativas na composição da microbiota intestinal de indivíduos com obesidade em comparação com indivíduos eutróficos. Observa-se redução da diversidade microbiana e aumento da razão Firmicutes/Bacteroidetes (BATTSON et al., 2018b; DEL CHIERICO et al., 2018). No entanto, ainda permanece em discussão se a alteração na microbiota precede o ganho de peso ou se é um reflexo do fenótipo obeso (SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015).

Vários mecanismos envolvendo o papel da disbiose intestinal na etiologia da obesidade têm sido postulados, como a translocação de PAMPs pela barreira intestinal, contribuindo para um estado pró-inflamatório crônico e desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e ganho de peso (CANI et al., 2007; KIM et al., 2012; SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015; STEPHENS; ARHIRE; COVASA, 2018).

Discute-se também o papel dos AGCCs derivados da microbiota sobre a regulação do consumo de energia. Alguns estudos sugerem que na obesidade ocorre redução da produção do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e do peptídeo YY (FURNESS et al., 2013; HILLS et al., 2019; YANG et al., 2020). Além disso, a obesidade está associada a uma maior abundância de bactérias sacarolíticas, que contêm glicosidases e liases, enzimas essenciais para a degradação de polissacarídeos, aumentando a síntese de AGCCs e fornecendo um substrato extra de energia absorvido pelo hospedeiro (TURNBAUGH et al., 2006; SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015; STEPHENS; ARHIRE; COVASA, 2018; MUSCOGIURI et al., 2019).

Adicionalmente, tem sido reportado que a microbiota intestinal participa da modulação de genes associados ao armazenamento de gordura. Evidências demonstram que a disbiose intestinal suprime a expressão do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF), que, além de seus

efeitos inibitórios sobre a lipase lipoproteica, é um potente regulador da oxidação de ácidos graxos, resultando em aumento da deposição de triglicerídeos no tecido adiposo (STEPHENS; ARHIRE; COVASA, 2018; MUSCOGIURI et al., 2019).

Outro mecanismo potencial envolve a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), uma enzima que atua na regulação do metabolismo energético (STEPHENS; ARHIRE; COVASA, 2018). No contexto de disbiose intestinal, ocorre a supressão da AMPK, levando a uma menor oxidação dos ácidos graxos e um aumento na síntese de triglicerídeos (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012; WICIŃSKI et al., 2020).

### 1.5 Microbiota intestinal e Doenças cardiovasculares

A disbiose intestinal também tem sido associada à patogênese de várias alterações metabólicas e DCVs (JIE et al., 2017). Evidências crescentes demonstram a participação de metabólitos derivados da microbiota intestinal no aumento do risco cardiovascular, como o TMAO e os ácidos biliares secundários (TANG et al., 2013; MA; LI, 2018; NESCI et al., 2023). Várias metanálises têm mostrado que os níveis circulantes de TMAO estão associados ao risco de DCV de forma dose-dependente (HEIANZA et al., 2017; SCHIATTARELLA et al., 2017; ABBASALIZAD FARHANGI; VAJDI, 2021; GUASTI et al., 2021; CHEN et al., 2022; LI et al., 2022a). O TMAO é considerado pró-aterogênico (WANG et al., 2011; FU et al., 2016), influenciando na supressão do transporte reverso de colesterol e na modulação dos transportadores de colesterol em macrófagos (KOETH et al., 2013). Adicionalmente, foi recentemente descoberto que o TMAO promove disfunção endotelial através do aumento da expressão da proteína quinase C (PKC) e da ativação do NFκB, com aumento da expressão de VCAM-1, contribuindo para adesão de monócitos no endotélio e, conseqüentemente, aterogênese (BRUNT et al., 2020; GRYLLS; SEIDLER; NEIL, 2021). Além disso, a exposição direta de plaquetas ao TMAO causa hiper-reatividade plaquetária, através de aumento na liberação de cálcio intracelular, favorecendo o risco pró-trombótico (ZHU et al., 2016, 2017; CANYELLES et al., 2023).

Tem sido estudado também o papel dos ácidos biliares secundários na disfunção endotelial e na aterosclerose. Embora os mecanismos ainda não sejam totalmente compreendidos, parece haver um estímulo ao aumento da expressão de ICAM-1 e VCAM-1, através da ligação dos ácidos biliares com o receptor farnesoide X (FXR) comumente presente

em células endoteliais, contribuindo assim para a inflamação induzida por leucócitos nos tecidos vasculares (JONSSON; BÄCKHED, 2017; NESCI et al., 2023).

Outro papel significativo envolvido no aumento do risco CV também tem sido atribuído aos PAMPs (WIEDERMANN et al., 1999; MA; LI, 2018; NESCI et al., 2023). Uma coorte conduzida por Pastori et al (2017) observou que as concentrações circulantes de LPS foram preditoras de eventos cardiovasculares em pacientes com fibrilação atrial (PASTORI et al., 2017).

## 1.6 Probióticos

Diante do crescente conjunto de evidências que estabelecem uma associação entre a disbiose intestinal e o desenvolvimento de desordens cardiometabólicas, houve um aumento na realização de pesquisas voltadas para intervenções na composição da microbiota, como o uso de probióticos.

Segundo a *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”, com evidência adequada de segurança (HILL et al., 2014). Além disso, para serem considerados probióticos, os microrganismos devem ser capazes de sobreviver em condições do trato gastrointestinal, como em pH ácido e na presença de enzimas digestivas e sais biliares (PLAZA-DIAZ et al., 2019).

Alguns dos mecanismos propostos para os efeitos benéficos dos probióticos na saúde do hospedeiro incluem colonização, exclusão competitiva de patógenos, melhora na composição da microbiota intestinal, síntese de enzimas e AGCCs, produção de mucina, redução da permeabilidade intestinal (melhorando função de barreira), modulação do sistema imunológico e do eixo cérebro-intestino (HILL et al., 2014; ADAK; KHAN, 2019; GUARNER et al., 2023).

Os probióticos são geralmente administrados em sachês, cápsulas ou adicionados aos alimentos. Alimentos fermentados têm recebido interesse crescente, embora sejam consumidos há milhares de anos, contudo, só podem ser considerados probióticos se houver um conteúdo microbiano definido (ROBLES-VERA et al., 2017; CRISTOFORI et al., 2021; MARCO et al., 2021). Os probióticos mais comumente presentes em suplementos e alimentos pertencem aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (SUEZ et al., 2019). Em relação à dose, alguns países

determinam que a dose mínima para promover benefícios é de  $1 \times 10^9$  UFC/dia (HEALTH CANADA, 2009; MINISTERO DELLA SALUTE, 2018), entretanto, ensaios clínicos continuam sendo realizados para determinar a dose, bem como as cepas necessárias para diversas condições patológicas.

Nos últimos anos, foram publicados alguns ECRs e metanálises avaliando os efeitos da suplementação de probióticos sobre adiposidade corporal, perfil lipídico, PA e outros fatores de risco para DCV. No entanto, ainda não há consistência na literatura. Apesar de vários estudos reportarem melhora desses desfechos, outros não observaram benefícios (KHALESI et al., 2014; CHO; KIM, 2015; PARK; BAE, 2015; RAYGAN et al., 2018; WANG et al., 2018; YAN et al., 2019; LEWIS-MIKHAEL; DAVOODVANDI; JAFARNEJAD, 2020; LIM et al., 2020; PONTES et al., 2021). Vale destacar que os desenhos desses estudos são heterogêneos em relação à população avaliada, tempo de intervenção, cepas e doses suplementadas, o que pode contribuir para resultados controversos (Tabela 1).

Em relação à função vascular, até o momento, as evidências ainda são escassas. Poucos estudos avaliaram o efeito da suplementação de probióticos sobre a função endotelial (com variação do método de avaliação) (MALIK et al., 2018; REZAZADEH et al., 2019), apenas um ensaio clínico avaliou rigidez arterial (SZULIŃSKA et al., 2018b) e nenhum avaliou o efeito sobre a PA central, desfechos considerados fortes preditores de risco CV (MATTACE-RASO et al., 2006; ROMAN et al., 2007).

Ressalta-se também que há carência de estudos que investiguem se os probióticos podem potencializar os efeitos da restrição energética em indivíduos com alta complexidade de alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares, como indivíduos com obesidade e HA.

Tabela 1 – Características de estudos avaliando os efeitos dos probióticos sobre FRCV em indivíduos com sobrepeso ou obesidade

Autor / País	Desenho do estudo	População	IMC		Idade		n (Probiótico/ Controle)	Cepas	Veículo / Dose (UFC/dia)	Tempo de intervenção	Controle	Dieta	Desfecho
			Probiótico	Controle	Probiótico	Controle							
			Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP							
Brahe et al 2015, Dinamarca	SC, PC	Mulheres com obesidade	34,2 ± 3,1	34,3 ± 3,8	61,4 ± 6,5	58,5 ± 5,3	18/16	<i>L. paracasei</i>	Sachê 9,4 x 10 <sup>10</sup>	6 sem	Maltodextrina	Não	LIP, GLI, INS, IL-6, TNF-α, PCR
Culpepper et al 2019, EUA	DC, PC Cruzado	Indivíduos com obesidade	36,1 ± 6,1	34,6 ± 9,6	53,4 ± 6,3	53,5 ± 7,3	24/60	<i>L. plantarum</i>	Cápsula 5 x 10 <sup>9</sup>	6 sem	Amido de batata	Não	LIP e GLI
Hajipoor S 2021, Irã	DC, PC	Indivíduos com obesidade	36,3 ± 8,6	34,6 ± 9,6	40,9 ± 6,7	35,4 ± 11,7	28/31	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. lactis</i>	Iogurte 8 x 10 <sup>9</sup>	10 sem	Iogurte	Sim	MG e LIP
Hibberd AA 2019, Finlândia	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	30,9 ± 1,9	31,0 ± 2,2	49,1 ± 11,9	48,3 ± 8,6	25/36	<i>B. animalis lactis</i>	Sachê 1 x 10 <sup>10</sup>	6 meses	Celulose microcristalina	Não	Peso, IMC, MG, LIP, GLI, INS HbA1C, PCR
Higashikawa F 2016, Japão	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso	26,8 ± 1,1	27,4 ± 1,4	52,5 ± 11,8	52,8 ± 11,6	21/20	<i>P.pentosaceus</i>	Sachê 1 x 10 <sup>10</sup>	12 sem	Dextrina	Não	IMC, CC, MG, LIP, GLI, INS HbA1C
Ivey KL 2014 e 2015, Austrália	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso	30,8 ± 3,5	30,8 ± 3,5	64,7 ± 7,1	65,4 ± 8,4	39/40	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. animalis lactis</i>	Iogurte e cápsula 3 x 10 <sup>9</sup>	6 sem	Iogurte e Cápsula	Não	PA, LIP, GLI, INS, HbA1C
Kim J 2018, Coreia do Sul	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	28,2 ± 2,2	28,6 ± 1,9	37,9 ± 9,2	38,1 ± 11,4	30/30	<i>L. gasseri</i>	Cápsula 1 x 10 <sup>10</sup>	12 sem	Celulose microcristalina	Sim	IMC, CC, MG, LIP, GLI, INS HbA1C, TNFα
Lim S 2020, Coreia do Sul	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	28,0 ± 2,5	28,5 ± 2,5	46,4 ± 12,2	47,2 ± 11,2	47/48	<i>L. sakei</i>	Sachê 5 x 10 <sup>9</sup>	12 sem	ND	Sim	Peso, IMC, MG, LIP, PA; GLI, INS, HbA1C

Fonte: A autora, 2023. FRCV: fatores de risco cardiovascular; IMC: Índice de massa corporal; DP: desvio-padrão; UFC: Unidade formadora de colônia; DC: duplo cego; SC: simples cego; PC: Placebo controlado; PA: pressão arterial; GLI: glicose; LIP: lipídios plasmáticos; MG: massa gorda; CC: circunferência da cintura; INS: insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; PCR: proteína C-reativa; ND: Não discriminado.

Tabela 1 – Características de estudos avaliando os efeitos dos probióticos sobre FRCV em indivíduos com sobrepeso ou obesidade

Autor / País	Desenho do estudo	População	IMC		Idade		n (Probiótico/ Controle)	Cepas	Veículo / Dose (UFC/dia)	Tempo de intervenção	Controle	Dieta	Desfecho
			Probiótico	Controle	Probiótico	Controle							
			Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP							
Madjd A 2016, Irã	SC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	32,1 ± 3,2	32,0 ± 3,9	32,2 ± 6,9	31,8 ± 6,8	44/45	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. lactis</i>	Iogurte 1 x 10 <sup>7</sup>	12 sem	Iogurte	Sim	Peso, IMC, CC, LIP, GLI, INS HbA1C
Majewska K 2020, Polônia	DC, PC	Mulheres com obesidade	36,6 ± 6,0	36,1 ± 4,4	55,2 ± 6,9	58,7 ± 7,3	25/25	<i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Lc. lactis</i> e <i>Lc. Lactis</i>	Sachê 2,5 x 10 <sup>9</sup>	12 sem	ND	ND	LIP. TNF $\alpha$
Michael DR 2020, Inglaterra	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	29,1 ± 2,7	28,9 ± 2,8	45,3 ± 10,2	46,5 ± 9,9	110/110	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. bifidum</i> e <i>B. animalis lactis</i>	Cápsula 5 x 10 <sup>10</sup>	6 meses	Celulose microcristalina	Não	Peso, IMC, CC, LIP, PA, PCR
Skrypnik K 2019, Polônia	DC, PC	Mulheres com obesidade	35,6 ± 6,2	36,7 ± 4,5	56,0 ± 6,5	60,4 ± 6,9	23/24	<i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Lc. lactis</i> , e <i>Lc. Lactis</i>	Sachê 2 x 10 <sup>10</sup>	12 sem	ND	Não	Peso, MG, PCR
Stenman LK 2016, Finlândia	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	30,9 ± 1,9	31,0 ± 2,2	49,1 ± 11,9	48,3 ± 8,6	25/36	<i>B. animalis lactis</i>	Sachê 1 x 10 <sup>10</sup>	6 meses	Celulose microcristalina	Não	Peso, IMC, CC, IL-6, PCR

Fonte: A autora, 2023. FRCV: fatores de risco cardiovascular; IMC: Índice de massa corporal; DP: desvio-padrão; UFC: Unidade formadora de colônia; DC: duplo cego; SC: simples cego; PC: Placebo controlado; PA: pressão arterial; GLI: glicose; LIP: lipídios plasmáticos; MG: massa gorda; CC: circunferência da cintura; INS: insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; PCR: proteína C-reativa; ND: Não discriminado; *S*: *Streptococcus*; *L*: *Lactobacillus*; *B*: *Bifidobacterium*; *Lc*: *Lactococcus*.

Tabela 1 – Características de estudos avaliando os efeitos dos probióticos sobre FRCV em indivíduos com sobrepeso ou obesidade

Autor / País	Desenho do estudo	População	IMC		Idade		n (Probiótico/ Controle)	Cepas	Veículo / Dose (UFC/dia)	Tempo de intervenção	Controle	Dieta	Desfecho
			Probiótico	Controle	Probiótico	Controle							
			Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP							
Szulińska M 2018, Polônia	DC, PC	Mulheres com obesidade	36,6 ± 5,9	36,1 ± 4,4	55,1 ± 6,8	58,7 ± 7,2	23/24	<i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Lc. Lactis</i> e <i>Lc. lactis</i>	Sachê 1 x 10 <sup>10</sup>	12 sem	Amido e maltodextrina	Não	Peso, IMC, CC, MG, LIP, PA, GLI, INS, IL-6, TNF $\alpha$
Zarrati M 2013, Iran	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	33,8 ± 6,3	33,9 ± 6,7	36 ± 8,4	36 ± 9,7	25/25	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> e <i>L. casei</i>	Iogurte 1 x 10 <sup>8</sup>	8 sem	Iogurte	Sim	IMC, CC, PA
Zarrati M 2019, Iran	DC, PC	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade	32,6 ± 3,5	31,6 ± 5,1	36 ± 8,4	36,3 ± 9,7	26/30	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> e <i>L. casei</i>	Iogurte 1 x 10 <sup>8</sup>	8 sem	Iogurte	Sim	Peso, IMC, CC, MG

Fonte: A autora, 2023. FRCV: fatores de risco cardiovascular; IMC: Índice de massa corporal; DP: desvio-padrão; UFC: Unidade formadora de colônia; DC: duplo cego; SC: simples cego; PC: Placebo controlado; PA: pressão arterial; GLI: glicose; LIP: lipídios plasmáticos; MG: massa gorda; CC: circunferência da cintura; INS: insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; PCR: proteína C-reativa; ND: Não discriminado; S: *Streptococcus*; L: *Lactobacillus*; B: *Bifidobacterium*; Lc: *Lactococcus*.

## 2 JUSTIFICATIVA

Um crescente conjunto de evidências sugere que a disbiose intestinal está envolvida na patogênese das DCVs e fatores de risco, como hipertensão, obesidade e dislipidemia. Nesse contexto, ensaios clínicos têm sido realizados para avaliar os efeitos da suplementação de probióticos sobre esses desfechos. No entanto, devido à ampla heterogeneidade dos desenhos de estudo, quanto ao tempo de intervenção, população avaliada, dose e cepas de probióticos, os resultados são inconsistentes. Além disso, até o momento são escassas as evidências em relação ao efeito dos probióticos sobre a função vascular. Ressalta-se ainda a carência de estudos que investiguem se os probióticos podem potencializar os efeitos da restrição energética em indivíduos com alta complexidade de alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares, como na presença de obesidade e hipertensão.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade, submetidos à restrição energética, os efeitos da suplementação de probióticos sobre a estrutura e a função vascular.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Avaliar em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade, submetidos à restrição energética, os efeitos da suplementação de probióticos sobre:

- a) a adiposidade corporal total e central;
- b) o perfil lipídico;
- c) a pressão arterial;
- d) a reatividade microvascular cutânea;
- e) os parâmetros hemodinâmicos centrais;
- f) a rigidez arterial;
- g) a concentração sérica de moléculas de adesão.

## 4 MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego conduzido com pacientes apresentando hipertensão e sobrepeso ou obesidade realizado no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Os participantes foram selecionados na Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) e na Clínica de Hipertensão Arterial da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) localizadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da UERJ.

O presente estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki, e o consentimento informado por escrito foi obtido por todos os participantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HUPE (CAAE: 02752118.0.0000.5259) (Anexo A) e registrado na plataforma ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos): RBR-7jw4ry.

### 4.1 Critérios de inclusão

Os indivíduos incluídos neste estudo preencheram os seguintes critérios:

- IMC  $\geq 25,0$  e  $< 40,0$  kg/m<sup>2</sup>;
- Diagnóstico de HA em tratamento regular com anti-hipertensivos por, pelo menos, 4 semanas;
- Idade entre 40 e 65 anos;
- Ambos os sexos;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### 4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo indivíduos:

- Tabagistas atuais ou recentes (últimos 12 meses);
- Que realizassem atividade física;
- Em uso de probióticos, prebióticos, simbióticos ou antibióticos nos últimos 3 meses;
- Com evidências de hipertensão secundária ou apresentando PA  $\geq 160/100$  mmHg;
- Com diagnóstico de diabetes *mellitus*, de doenças inflamatórias, malignas ou autoimunes, dislipidemia com indicação de uso de hipolipemiantes, doença renal crônica ou insuficiência hepática;

- Em uso de imunossupressores, terapia de reposição hormonal, inibidores de bomba de prótons, laxantes, suplementos antioxidantes e/ou anti-inflamatórios incluindo suplementos de vitaminas, minerais ou ômega 3;
- Com modificações recentes (últimos 3 meses) no peso corporal ( $\geq 3$  kg) e/ou na ingestão alimentar;
- Gestantes e lactantes.

#### 4.3 Desenho do Estudo

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado paralelo, controlado e duplo-cego incluindo pacientes com obesidade e hipertensão acompanhados durante 12 semanas, realizando 3 visitas ao laboratório de pesquisa clínica. Os participantes do estudo foram alocados aleatoriamente em 2 grupos: grupo com suplementação de cápsulas contendo probióticos ou grupo controle com suplementação de cápsulas sem probióticos. Ambos os grupos foram orientados a ingerir uma dieta hipocalórica durante as 12 semanas do estudo.

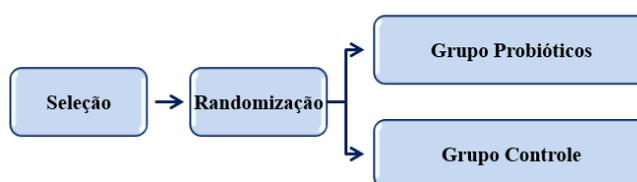
A abordagem inicial consistiu no convite para participação no estudo, com esclarecimento das principais características do mesmo. Os indivíduos que aceitaram participar assinaram o TCLE (Apêndice) e foram submetidos à avaliação preliminar dos critérios de elegibilidade. Todos os participantes potencialmente elegíveis para o estudo foram agendados para a visita de seleção (visita 0: V0) no Laboratório e foram orientados a realizar jejum de 12 horas e abstinência de álcool por 3 dias. Na V0, os pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica, clínica e laboratorial (coleta de sangue), com o objetivo de avaliar os demais critérios de elegibilidade. Os participantes cujos exames laboratoriais estavam de acordo com os critérios de elegibilidade foram agendados para realizar a primeira visita do estudo: visita 1 (V1), uma semana após a V0, e receberam as orientações necessárias para a realização desta visita: jejum de 12 horas e não consumir álcool nos 3 dias anteriores.

A randomização foi realizada em blocos na proporção 1:1 para cápsulas contendo probióticos (grupo probióticos) ou placebo (grupo controle) no site <http://www.random.org>. Os participantes e as pesquisadoras foram cegados para a alocação dos grupos durante o estudo. A sequência de alocação foi ocultada usando envelopes opacos e selados, numerados sequencialmente que foram abertos somente após

terem sido atribuídos irreversivelmente a um participante. A randomização foi ocultada até a conclusão das análises estatísticas.

Na V1, os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica, da composição corporal, laboratorial, ingestão alimentar, PA, reatividade microvascular cutânea e rigidez arterial. Nesta visita, os pacientes receberam o plano alimentar individualizado com restrição energética e as cápsulas (com ou sem probióticos) para as primeiras 6 semanas do estudo. Seis semanas após a V1, foi realizada a visita 2 (V2), na qual os pacientes compareceram ao laboratório e foram submetidos à avaliação antropométrica e da PA e receberam novas cápsulas para as próximas 6 semanas. Após 6 semanas, na visita 3 (V3), os participantes foram submetidos à toda as avaliações realizadas na V1 (Figura 1).

Figura 1 – Desenho do estudo



Visita	0	1	2	3
Semana		0	6	12
Avaliação antropométrica	x	x	x	x
Avaliação da ingestão alimentar		x		x
Avaliação da composição corporal		x		x
Avaliação da pressão arterial		x	x	x
Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos centrais		x		x
Avaliação da rigidez arterial		x		x
Avaliação da reatividade microvascular cutânea		x		x
Avaliação laboratorial	x	x		x

Fonte: A autora, 2023.

#### 4.4 Suplementação de cápsulas com ou sem probióticos

Os participantes alocados no grupo probióticos receberam cápsulas contendo *Lactobacillus acidophilus* (La-14)  $12 \times 10^9$  UFC, *Bifidobacterium lactis* (Bl-04)  $12 \times 10^9$

UFC, *Bifidobacterium longum* (Bl-05)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus casei* (Lc-11)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus rhamnosus* (Lr-32)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus plantarum* (Lp-115)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus salivarius* (Ls-33)  $1 \times 10^9$  UFC, *Bifidobacterium brevis* (Bb-03)  $1 \times 10^9$  UFC, dose total de  $3 \times 10^{10}$  UFC, e excipiente celulose microcristalina. Os pacientes foram orientados a ingerir 1 cápsula ao dia, pela manhã, e a armazená-las em temperatura ambiente.

Os participantes do grupo controle receberam cápsulas contendo celulose microcristalina, com aspecto semelhante às cápsulas do grupo probióticos. Os pacientes alocados nos 2 grupos foram orientados a não consumir outros produtos que contivessem probióticos, prebióticos ou simbióticos, assim como alimentos fontes de polifenóis.

Na V2 e na V3, os pacientes de ambos os grupos foram perguntados quanto a presença de efeitos adversos, como distensão abdominal, gases, náusea, diarreia ou outro sintoma gastrointestinal.

#### 4.5 Prescrição dietética

O valor energético total (VET) da dieta prescrita para cada participante do estudo na V1 foi determinado subtraindo-se 800 Kcal/dia do gasto energético total diário, que foi calculado com base nas recomendações da *Dietary Reference Intake* (DRI) utilizando-se o peso corporal atual (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002).

A distribuição dos macronutrientes foi a seguinte: proteínas  $\pm 15$  a 20% do VET, lipídios  $\pm 25$  a 30% do VET e carboidratos  $\pm 50$  a 60% do VET. O cálculo das prescrições dietéticas foi realizado utilizando o *Software* NutWin.

#### 4.6 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada através das seguintes medidas: peso corporal (kg), estatura (m), perímetro da cintura (cm), perímetro do quadril (cm) e perímetro do pescoço (cm). A mensuração de peso corporal foi realizada em balança digital (Filizola<sup>®</sup>), com precisão de 100 g e a estatura com estadiômetro com escala de precisão de 0,5 cm. O IMC foi calculado, dividindo-se o peso corporal (kg) pela estatura (m<sup>2</sup>). Os perímetros foram mensurados com auxílio de fita métrica flexível e inextensível.

O perímetro da cintura foi determinado no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A avaliação do perímetro do quadril foi realizada no maior diâmetro da região glútea (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2008). O perímetro do pescoço foi mensurado segundo a descrição de Zhou et al (2013).

A partir das medidas dos perímetros e da estatura foram calculados: a razão cintura estatura (RCE) pela divisão do perímetro da cintura (cm) pela estatura (cm); e o índice de adiposidade corporal, calculado conforme proposto por Bergman et al., (2011). Esse índice utiliza duas medidas antropométricas (estatura e perímetro do quadril) para estimar o percentual de gordura corporal de acordo com a seguinte equação:

$$\text{IAC (\%)} = \left[ \frac{\text{perímetro do quadril (cm)}}{\text{estatura (m)} \times \sqrt{\text{estatura (m)}}} \right] - 18$$

#### 4.7 Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica (BIA) tetrapolar, através do equipamento *Biodynamics*® modelo 450. Os pacientes foram orientados a realizar jejum de 12 horas, não ingerir alimentos ricos em cafeína, além de refrigerantes à base de cola e bebidas alcoólicas e não promoverem mudanças na intensidade ou frequência dos exercícios físicos nas 48 horas anteriores à realização desta avaliação. Antes do exame, os pacientes foram orientados a esvaziar a bexiga e retirar objetos de metal presos ao corpo, como brincos, anéis, relógios e cinto. Os eletrodos foram fixados do lado direito do corpo com o paciente posicionado em decúbito dorsal, descalço e com os membros inferiores afastados, ficando os pés distantes um do outro em cerca de 30° (KYLE et al., 2004).

#### 4.8 Avaliação laboratorial

A coleta de sangue foi realizada em jejum de 12 horas e o processamento das amostras seguiu as especificações próprias de cada variável. Alíquotas de plasma e soro foram armazenadas primeiramente em freezer a -20°C e posteriormente a -80°C, conforme apropriado, para as determinações laboratoriais.

A avaliação laboratorial incluiu mensuração de glicose de jejum pelo método enzimático hexoquinase; colesterol total, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos, ácido úrico, proteínas totais e albumina pelo método colorimétrico enzimático; ureia por método cinético; colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) a partir da fórmula de Friedewald et al (1972); 25(OH)D foi determinada através do método de imunoenensaio por eletroquimioluminescência; moléculas de adesão VCAM-1, ICAM-1 e P-selectina foram mensuradas pelo ensaio MULTIPLEX e adiponectina por ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*).

#### **4.9 Avaliação da ingestão alimentar**

A avaliação do consumo alimentar de macro e micronutrientes foi realizada através de 3 recordatórios de 24h, contemplando 2 dias durante a semana e 1 dia no final de semana, na V1 e na V3. Na V1, a anamnese alimentar foi utilizada para avaliar a ingestão alimentar habitual e na V3 para avaliar a adesão à dieta prescrita. Nos recordatórios de 24h, foram registrados todos os alimentos e bebidas ingeridos com as respectivas quantidades em medidas caseiras e, quando aplicável, com as marcas comerciais e forma de preparo, além dos horários das refeições. Todas as medidas caseiras foram convertidas em miligramas ou mililitros utilizando como base a Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO et al., 2004). A conversão dos alimentos em nutrientes foi realizada usando o software *Food Processor Plus*® (ESHA Research, Salem, Oregon), com informações nutricionais provenientes das tabelas de composição de alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América. Alimentos e preparações não disponíveis no programa foram acrescentados utilizando a tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011), a tabela brasileira de composição de alimentos (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, 2011) ou a tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional (PHILIPPI, 2012).

#### 4.10 Avaliação da atividade física habitual

O nível de atividade física foi avaliado utilizando o questionário internacional de atividade física (IPAQ), validado no Brasil por Matsudo et al (2001) e foi aplicado no início (V1) e no final do estudo (V3) (Anexo B). Os indivíduos classificados como “sedentários” e “insuficientemente ativos” foram incluídos no estudo e orientados a não mudar a rotina até o fim do acompanhamento.

#### 4.11 Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca

A PA e a frequência cardíaca foram mensuradas por método oscilométrico, com aparelho semiautomático validado, da marca OMRON *IntelliSense*® modelo HEM-742INT, seguindo as recomendações da última Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (BARROSO et al., 2021). Os valores utilizados representaram a média aritmética de 6 medidas consecutivas, tomadas no braço não-dominante, com intervalo de 3 minutos entre elas, obtidas após 5 minutos de repouso e com a bexiga vazia. Os pacientes foram orientados a ficarem na posição sentada, pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado; com o braço na altura do coração, livre de roupas apertadas, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido.

A pressão de pulso (PP) foi determinada a partir da diferença entre a PAS e PAD. A pressão arterial média (PAM) foi determinada pela equação:  $PAM = PAD + PP/3$ .

#### 4.12 Avaliação da reatividade microvascular cutânea

A reatividade microvascular cutânea foi avaliada pela técnica de *Laser Speckel Contrast Imaging* (fluxometria *laser speckel*; LSCI) com comprimento de onda de 785 mm, utilizando o equipamento PeriCam PSI-NR (Perimed AB, Järfälla, Suécia), com o teste de hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) para avaliação não invasiva das alterações de perfusão microvascular cutâneas dependentes e independentes do endotélio.

O exame foi realizado após um período de repouso na posição supina e aclimação por cerca de 20 minutos em uma sala com temperatura em torno de  $23^{\circ}\text{C} \pm 1$ .

Durante o teste de HRPO, foi utilizado um esfigmomanômetro para realizar oclusão arterial através da insuflação a uma pressão de 50 mmHg acima da PAS por 5 minutos. O fluxo sanguíneo cutâneo foi avaliado no antebraço antes da oclusão (período basal) e após rápida descompressão no período de hiperemia reativa durante 3 minutos. As imagens foram analisadas utilizando o *software* do fabricante (PIMSoft, Perimed, Järfälla, Suécia). As medidas do fluxo microvascular cutâneo foram expressas em unidades arbitrárias de perfusão (UAP), sendo divididas pela PA média para gerar dados de condutância vascular cutânea (CVC), expressa como UAP/mmHg.

#### 4.13 Avaliação de parâmetros hemodinâmicos centrais e da rigidez arterial

A análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanção foi realizada para derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema *SphygmoCor* (Atcor, USA). Este é um exame não invasivo, realizado em um ambiente tranquilo e com temperatura controlada com o paciente deitado em decúbito dorsal onde utiliza-se o braço direito para a medida da PA periférica e da PA central. Após medida da PA na artéria braquial, ondas de pulso da artéria radial do mesmo lado são obtidas durante no mínimo dez segundos através de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas), calibrado de acordo com a PA braquial. As ondas de pulso radial resultantes são então processadas com o uso de um *software* específico (*SphygmoCor* v7, AtCor, USA) para derivar a pressão aórtica central correspondente através de uma função de transferência previamente validada (SCHULTZ et al., 2020). As ondas de pressão aórtica foram submetidas a análises diversas pelo *software SphygmoCor* para identificar o tempo até o pico do primeiro e segundo componentes da onda de pulso durante a sístole. A diferença de pressão entre o primeiro componente e a pressão máxima durante a sístole (pressão de incremento,  $\Delta P$ ) foi identificada como a onda de pressão refletida no período da sístole. O índice de incremento (“*augmentation index*”, AIX) foi definido como a relação da pressão de incremento com a pressão de pulso central, sendo expressa em percentagem ( $\text{AIX} = (\Delta P/PP) \times 100$ ).

A hemodinâmica central também foi avaliada por método oscilométrico não invasivo com o aparelho Mobil-O-Graph (DINA MAP CARDIOS – I.E.M. GmbH,

Stolberg, Alemanha). O Mobil-O-Graph é um dispositivo que permite medidas simultâneas da pressão central e periférica, verificando simultaneamente a onda de pulso do fluxo sanguíneo arterial, permitindo a análise da PA, da PAS central, da VOP e do índice de incremento (Aix) pelo método ARCSolver, Instituto Austríaco de Tecnologia. Esse método determina a PA central com base em ondas de pulso braquial gravadas através de um manguito ligado ao aparelho que verifica a PA. Este aparelho foi devidamente validado para uso em pesquisa científica pela *European Society of Hypertension*. Os registros são obtidos mantendo-se o manguito inflado por 10 segundos ao nível da PAD com utilização de braçadeiras convencionais para adultos obesos e um sensor MPX50550 (Freescale Inc., Tempe, AZ, EUA) de pressão com alta fidelidade.

O Mobil-O-Graph® é capaz de oferecer uma série de resultados úteis da condição cardiovascular da paciente avaliada, pois as medidas de PA e VOP são correlacionadas com os dados de peso, altura e idade previamente fornecidos pelo programa do aparelho (*software HMS Client-Server data management*). Foram coletadas as seguintes variáveis: PAS central, PAD central, VOP, Aix@75 (corrigido para 75% da frequência cardíaca) e idade vascular.

#### 4.14 Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo de He et al (2017), no qual foi observada redução significativa na PA após intervenção com probióticos. Portanto, assumindo erro tipo 1 de 0,05 e poder de 80% para detectar redução na PA sistólica 5 mmHg maior no grupo probióticos, será necessário um mínimo de 24 participantes em cada grupo.

#### 4.15 Análises estatísticas

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como médias aritméticas  $\pm$  desvio padrão, enquanto as variáveis sem distribuição normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil. A apresentação

das variáveis categóricas foi realizada através do número absoluto e frequência relativa. As comparações intragrupo foram realizadas através do teste *t* pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste de Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal). As análises intergrupos foram realizadas utilizando o teste *t* não pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste de Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal) ou teste qui-quadrado (variáveis categóricas). A análise estatística foi realizada com o *software* STATA versão 13.0, adotando nível de significância *p*-valor < 0,05.

A análise de intenção de tratar (*intention-to-treat analysis*) foi utilizada no presente estudo, ou seja, os dados de todos os pacientes randomizados e incluídos no estudo foram analisados. Esta análise ignora, por exemplo, o abandono do estudo, mantendo o balanço prognóstico gerado na alocação randomizada ao tratamento, fornecendo um efeito da intervenção geralmente mais conservador. Para os participantes randomizados que não concluíram o estudo os dados obtidos na última visita foram considerados como sendo da última visita (*last observation carried forward*) (GUPTA, 2011). Apesar de nos resultados do presente estudo serem apresentados apenas as análises de intenção de tratar (a não ser quando especificado), análises considerando só os pacientes que concluíram o estudo também foram realizadas. Os resultados das comparações intergrupos usando os dois métodos foram semelhantes (*p*-valor na mesma classificação em relação a ser significativo ou não) (dados não apresentados).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Característica dos participantes

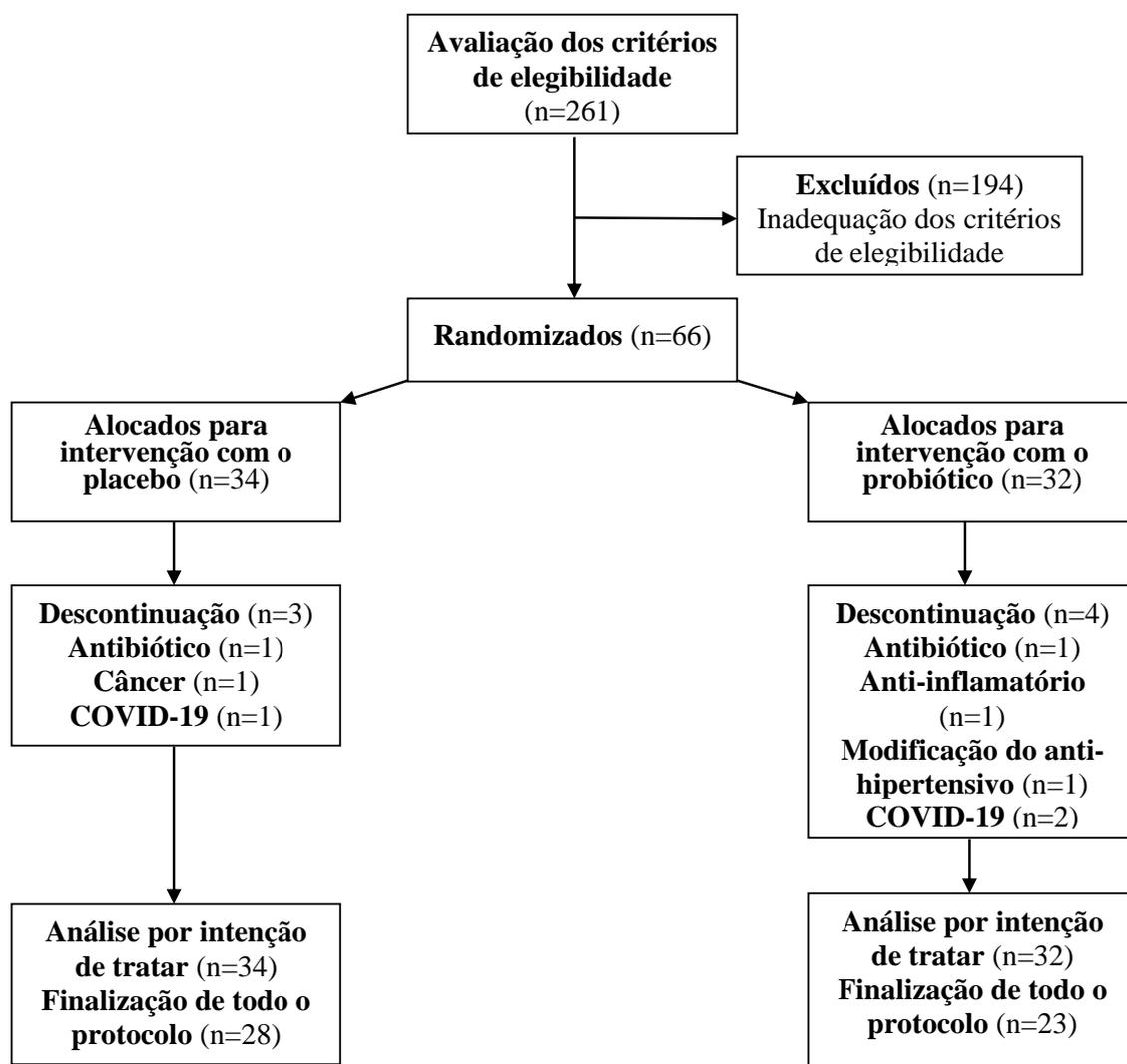
No período de novembro de 2019 até março de 2020, 97 indivíduos foram abordados e convidados a participar deste ensaio clínico. Dentre esses, 18 preencheram os critérios de elegibilidade e 13 foram incluídos no estudo, tendo realizado todas as análises e procedimentos previstos na V1 e iniciado o acompanhamento. Infelizmente em março de 2020 em consequência da pandemia de COVID-19 foi necessário suspender temporariamente a realização do estudo. Como os participantes deste estudo pertencem ao grupo de risco para a COVID-19 (indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade) só foi possível recomeçar a coleta de dados do estudo em novembro de 2021 quando tantos os participantes quanto as pesquisadoras já haviam tomado a segunda dose da vacina contra a COVID-19.

Devido ao longo período de suspensão da coleta de dados, as cápsulas de probióticos e de placebo perderam a validade, tendo sido necessário adquirir novas cápsulas que não eram semelhantes as iniciais e desta forma não foi possível incluir os dados dos participantes avaliados antes da pandemia de COVID-19 nas análises estatísticas. Considerando que não seria possível incluir os pacientes avaliados antes da pandemia, que os pacientes mesmo vacinados apresentavam uma maior resistência à participar do estudo e que o tempo para conclusão do doutorado estava menor, foram realizadas duas mudanças no desenho do estudo visando facilitar a inclusão de pacientes e a conclusão do período de acompanhamento. Essas modificações foram a inclusão de pacientes com IMC a partir de 25 kg/m<sup>2</sup> e não mais a partir de 30 kg/m<sup>2</sup> e a redução do tempo do estudo de 16 para 12 semanas. Durante o período de suspensão das atividades presenciais as pesquisadoras conseguiram se dedicar a redação de artigos relacionados com a tese que foram publicados, sendo um artigo com o desenho do estudo (Anexo C), uma revisão sistemática com metanálise sobre o efeito dos probióticos na adiposidade e em marcadores de risco cardiovascular (Anexo D) e uma revisão crítica sobre ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos dos probióticos sobre adiposidade (Anexo E).

No período de novembro de 2021 até fevereiro de 2023 foi realizada a coleta de dados para o estudo. Após verificar os critérios de elegibilidade de um total de 261 indivíduos, 194 foram excluídos por inadequação aos critérios de elegibilidade e 66 foram

convidados e aceitaram a participar do estudo. Dentre esses, 32 foram alocados aleatoriamente no grupo probióticos e 34, no grupo controle. Durante o curso do estudo, ocorreram 9 perdas de seguimento nos participantes do grupo probióticos, cujos motivos foram: uso de antibiótico (n=1), uso de anti-inflamatório (n=1), modificação de anti-hipertensivo (n=1), diagnóstico de COVID19 (n=2), desistência por motivos pessoais (n=4). Enquanto no grupo controle, houve 6 perdas de seguimento por: uso de antibiótico (n=1), diagnóstico de câncer (n=1), diagnóstico de COVID-19 (n=1), desistência por motivos pessoais (n=3). Dessa forma, dos 66 participantes incluídos, 51 concluíram o estudo (Figura 2).

Figura 2 – Representação esquemática do fluxo de participantes no estudo



Fonte: A autora, 2023.

As características principais dos participantes do estudo encontram-se na tabela 2. A média de idade observada foi semelhante entre os grupos,  $52 \pm 7$  anos no grupo probióticos e  $51 \pm 6$  anos no grupo controle, sendo a maioria do sexo feminino em ambos os grupos. De acordo com a antropometria, os participantes dos dois grupos apresentavam excesso de adiposidade em todos os parâmetros avaliados, sem diferença entre os grupos (Tabela 2). Os valores de PA também foram semelhantes entre o grupo probióticos ( $128 \pm 13$  mmHg) e o grupo controle ( $133 \pm 17$  mmHg). Entre os anti-hipertensivos utilizados, o bloqueador de receptor de angiotensina foi o mais frequente (Tabela 2). Não foi observada discrepância entre as variáveis laboratoriais, com exceção dos triglicerídeos (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas, do estilo de vida, antropométricas, clínicas e laboratoriais no início do acompanhamento (semana 0)

Características	Grupo controle (n=34)	Grupo probióticos (n=32)	p*
Idade (anos)	51 ± 6	52 ± 7	0,48
Sexo masculino/feminino, n (%)	6 (18%) / 28 (82%)	9 (28%) / 23 (72%)	0,31
<b>Escolaridade **</b>			
Ensino fundamental	3 (9%)	3 (10%)	0,96
Ensino médio	17 (50%)	14 (47%)	
Ensino superior	14 (41%)	13 (43%)	
<b>Etilismo ***</b>			
Nunca	12 (38%)	10 (32%)	0,18
< 1 vez por semana	15 (47%)	10 (32%)	
≥ 1 vez por semana	5 (16%)	11(36%)	
<b>Antropometria</b>			
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	34,2 ± 3,8	35,0 ± 4,3	0,40
Índice de adiposidade corporal (%)	37,4 ± 5,1	37,9 ± 6,7	0,71
Perímetro da cintura (cm)	107,9 ± 10,4	107,6 ± 10,1	0,89
Perímetro do quadril (cm)	115,3 ± 7,3	115,8 ± 8,5	0,81
Razão cintura-estatura	0,66 ± 0,1	0,66 ± 0,1	0,95
Perímetro do pescoço (cm)	38,5 ± 2,9	39,7 ± 3,6	0,16
<b>Avaliação da PA e frequência cardíaca</b>			
PA sistólica (mmHg)	128 ± 13	133 ± 17	0,17
PA diastólica (mmHg)	84 ± 10	87 ± 8	0,24
Frequência cardíaca (bpm)	71 ± 11	75 ± 10	0,17
<b>Avaliação Laboratorial</b>			
Hemoglobina (mg/dL)	13,2 (12,6 – 14,0)	13,7 (12,9 – 14,2)	0,19
Hematócrito (%)	40,3 (38,3 –	41,3 (39,2 – 43,7)	0,40
Glicose (mg/dL)	94 (87,9 –	98,7 (87,8 – 103)	0,49
Ureia (mg/dL)	31,3 ± 8,2	31,7 ± 29,8	0,79
Creatinina (mg/dL)	0,88 (0,82 –	0,97 (0,8 – 1,1)	0,17
Ácido úrico (mg/dL)	4,7 (4,2 – 6,1)	5,6 (4,5 – 6,6)	0,15
Colesterol total (mg/dL)	199 (180 – 229)	204 (183 – 237)	0,62
HDL-c (mg/dL)	51,5 (45 – 62)	49 (41 – 55)	0,12
LDL-c (mg/dL)	124 (108 – 145)	120 (107 – 140)	0,75
Triglicerídeos (mg/dL)	106 (80 – 127)	158 (105 – 201)	<b>0,004</b>
Proteínas totais (g/dL)	7,3 ± 0,5	7,3 ± 0,5	0,78
Albumina (g/dL)	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0,68
TGO (U/L)	20 (17 – 23)	21 (18 – 24)	0,70
TGP (U/L)	21 (17 – 28)	22 (17 – 28)	0,96
25 (OH) D (ng/mL)	26,4 ± 8,1	27,8 ± 6,7	0,40
<b>Medicamentos anti-hipertensivos, n(%)</b>			
Diuréticos	14 (41%)	13 (41%)	0,96
Inibidor da ECA	5 (15%)	8 (25%)	0,29
Bloqueador do receptor da angiotensina	25 (74%)	17 (53%)	0,09
Bloqueador canais de cálcio	11 (33%)	7 (22%)	0,33
Betabloqueador	10 (29%)	5 (16%)	0,18
Simpaticolítico de ação central	2 (6%)	4 (13%)	0,35
Vasodilatador direto	0 (0%)	1 (3%)	0,30

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Variáveis categóricas expressas como valor absoluto e percentual.

\*p-valor: comparação entre grupo controle vs. grupo probióticos. \*\*Dados disponíveis para 64 pacientes (grupo controle: n=34; grupo probióticos: n=30). \*\*\*Dados disponíveis para 63 pacientes (grupo controle: n=32; grupo probióticos: n=31)

p-valor: comparação entre grupo controle e grupo probióticos através do teste t para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste Mann Whitney (variáveis com distribuição não normal) ou test qui-quadrado (variáveis categóricas). Legenda: PA = pressão arterial, HDL-c = colesterol da lipoproteína de alta densidade, LDL-c = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase

glutâmica pirúvica, 25(OH) D = 25 hidroxil vitamina D, ECA = enzima conversora da angiotensina.

## 5.2 Adiposidade corporal

Após 12 semanas de intervenção, foi observada redução significativa de todas as variáveis antropométricas no grupo controle (peso corporal, IMC, índice de adiposidade corporal, razão cintura-estatura e perímetros de cintura, quadril e pescoço). No grupo probióticos também houve redução significativa das variáveis antropométricas com exceção do peso corporal e do IMC que apresentaram uma tendência para redução significativa ( $p = 0,06$  e  $p = 0,07$ , respectivamente). No entanto, ao se comparar as modificações nestas variáveis durante o estudo, não foi observada diferença significativa entre os grupos (Tabela 3). De forma semelhante, não houve diferença significativa entre os grupos em relação a modificação da massa gorda (kg e %) avaliada por BIA (Tabela 4).

Tabela 3 – Variáveis antropométricas avaliadas no início do acompanhamento (semana 0) e após 6 e 12 semanas

Variáveis	Grupo controle (n=34)				Grupo probióticos (n=32)				p***
	Semana 0	Semana 6	Semana 12	Modificação	Semana 0	Semana 6	Semana 12	Modificação	
Peso corporal (kg)	91,9 ± 11,2	90,3 ± 10,8	90,2 ± 11,6	-1,7 ± 3,1**	93,1 ± 13,3	91,9 ± 13,6	92,3 ± 13,5	-0,8 ± 2,3#	0,21
ÍMC (kg/m <sup>2</sup> )	34,2 ± 3,8	33,7 ± 3,6	33,5 ± 3,9	-0,6 ± 1,2**	35,0 ± 4,3	34,7 ± 4,5	34,7 ± 4,5	-0,3 ± 0,9#	0,17
Índice de adiposidade corporal (%)	37,4 ± 5,1	36,9 ± 5,3	36,8 ± 5,2	-0,5 ± 1,4*	37,9 ± 6,7	37,4 ± 6,9	37,3 ± 6,3	-0,8 ± 1,1**	0,38
Perímetro da cintura (cm)	107 ± 10,4	105 ± 10,4	105 ± 10,8	-2,5 ± 3,1**	107 ± 10,1	106 ± 10,2	106 ± 9,8	-1,3 ± 1,8**	0,06
Perímetro do quadril (cm)	115 ± 7,3	114 ± 8,1	114 ± 8,3	-1,1 ± 2,9*	115 ± 8,5	114 ± 8,9	114 ± 7,9	-1,7 ± 2,2**	0,38
Razão cintura estatura	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	-0,0 ± 0,0**	0,7 ± 0,7	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	-0,0 ± 0,0**	0,59
Perímetro do pescoço (cm)	38,5 ± 3,0	37,9 ± 3,1	38,0 ± 3,3	-0,6 ± 1,2**	39,7 ± 3,6	39,0 ± 0,3	39,1 ± 3,6	-0,6 ± 0,8**	0,92

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão

#  $p < 0,10$  e  $\geq 0,05$  comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo (teste t pareado)

\*  $p < 0,05$  comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo (teste t pareado)

\*\*  $p < 0,01$  comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo (teste t pareado)

\*\*\*  $p$ -valor: comparação entre as modificações no grupo controle vs. grupo probióticos através do teste t para amostras independentes

Legenda: IMC = índice de massa corporal

Tabela 4 – Variáveis de adiposidade corporal obtidas por bioimpedância elétrica

Variáveis	Grupo Controle (n=31)			Grupo probióticos (n=30)			p*
	Semana 0	Semana 12	Modificação	Semana 0	Semana 12	Modificação	
Massa gorda (kg)	35,9 ± 7,6	35,2 ± 7,8	-0,7 ± 2,0	36,0 ± 7,5	35,7 ± 8,1	-0,3 ± 1,7	0,44
Massa gorda (%)	40 (37 – 44)	39 (33 – 43)	0 (-3,0; 0) #	39 (34 – 44)	39 (34 – 44)	0 (-1; 0)	0,36

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

#  $p < 0,10$  e  $\geq 0,05$  comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal). \*  $p$ -valor: comparação entre as modificações no grupo controle vs. grupo probióticos através do teste t para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal)

### **5.3 Pressão arterial e frequência cardíaca**

No que se refere à avaliação da PA e da FC, apesar de ter sido observada redução da PAS, PAD, PAM, PP e FC tanto no grupo controle quanto no grupo probióticos, esta diminuição não alcançou significância estatística em nenhum dos grupos. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação a redução das variáveis de PA e FC (Tabela 5).

Tabela 5 –Pressão arterial e frequência cardíaca avaliadas no início do acompanhamento e após 6 e 12 semanas

Variáveis	Grupo controle (n=34)				Grupo probióticos (n=32)				p*
	Semana 0	Semana 6	Semana 12	Modificação	Semana 0	Semana 6	Semana 12	Modificação	
PAS (mmHg)	128 ± 13	126 ± 15	125 ± 12	-2 ± 10	133 ± 1	132 ± 16	128 ± 13	-4 ± 14	0,68
PAD (mmHg)	84 ± 10	83 ± 10	83 ± 9	-1 ± 5	87 ± 8	86 ± 10	85 ± 7	-1 ± 6	0,77
PP (mmHg)	43 ± 9	42 ± 9	41 ± 9	-1 ± 6	46 ± 12	45 ± 10	43 ± 10	-2 ± 10	0,68
PAM (mmHg)	98 ± 10	96 ± 11	96 ± 9	-2 ± 6	102 ± 10	100 ± 12	100 ± 8	-2 ± 8	0,90
FC (bpm)	69 ± 10	68 ± 10	75 ± 9	-1 ± 4	75 ± 10	75 ± 9	75 ± 9	-0 ± 8	0,23

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão da média

\*p-valor: comparação entre as modificações no grupo controle vs. grupo probióticos através do teste t para amostras independentes

Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PP = pressão de pulso; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca.

#### 5.4 Parâmetros laboratoriais

Na análise das variáveis laboratoriais ao longo do estudo foi possível observar no grupo controle e no grupo probióticos redução significativa do colesterol total ( $p = 0,02$  e  $p = 0,01$ , respectivamente) e uma tendência para redução do hematócrito ( $p = 0,10$  em ambos os grupos) e da transaminase glutâmica pirúvica (TGP) ( $p = 0,05$  e  $p = 0,10$  respectivamente). Apenas no grupo controle houve uma tendência para a redução das proteínas totais ( $p = 0,06$ ). Enquanto somente no grupo probióticos foi observada redução significativa dos triglicerídeos ( $p = 0,006$ ) e da transaminase glutâmica oxalacética (TGO) ( $p = 0,02$ ). Na análise comparativa entre os grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 6).

Tabela 6 – Variáveis laboratoriais avaliadas no início do acompanhamento e após 12 semanas

Variáveis	Grupo placebo (n=34)			Grupo probióticos (n=32)			p***
	Semana 0	Semana 12	Modificação	Semana 0	Semana 12	Modificação	
Hemoglobina (mg/dL)	13,2 (12,6 – 14)	13,2 (12,4 – 14,1)	0 (-0,2; 0,3)	13,8 (12,9 – 14,2)	13,5 (12,9 – 14,3)	0 (-0,6 – 0,2)	0,65
Hematócrito (%)	40,3 (38,3 – 42,7)	39,8 (37,4 – 42,5)	- 0,2 (-0,8; 0,2) #	41,4 (39,2 – 43,7)	40,3 (39,1 – 42,9)	0 (-1,2; 0) #	0,86
Glicose (mg/dL)	94 (87,9 – 100,6)	94,1 (87,4 – 98,5)	-0,2 (-6; 1,4)	98,7 (87,8 – 103)	94,8 (90,3 – 102,9)	0 (-4; 1)	0,54
Creatinina (mg/dL)	0,88 (0,8 – 1,0)	0,9 (0,8 – 0,9)	0 (- 0,1; 0,0)	0,9 (0,83 – 1,11)	0,9 (0,8 – 1,1)	0 (-0,0; 0,0)	0,47
Ureia (mg/dL)	31,1 ± 8,2	30,0 ± 8,1	-1,2 ± 5,5	32,0 ± 5,5	32,2 ± 5,6	0,2 ± 4,3	0,29
Ácido úrico (mg/dL)	4,7 (4,2 – 6,1)	5,0 (4,2; 6,0)	0 (-0,3; 0,2)	5,6 (4,5 – 6,6)	5,2 (4,5; 6,2)	0 (-0,2; 0,1)	0,74
Colesterol total (mg/dL)	198 (179–229)	196 ± 48,7	-2,0 (-15,5; 0) *	204 (183 – 237)	193 (171 – 225)	0 (-0,23; 0)*	0,88
HDL-c (mg/dL)	51,5 (45 – 62)	53 (45 – 62)	0 (-3; 3)	49 (41 – 55)	48 (39,5 – 55,5)	0 (-1; 1)	0,73
LDL-c (mg/dL)	123 (108 – 44,8)	118 (98,2 – 143)	0 (-12,6; 6,2)	120 (107; 139)	116 (88,2; 142)	0 (-12; 2,6)	0,98
Triglicérides (mg/dL)	105 (80 – 127)	97,5 (70 – 128)	0 (-10; 6)	158 (105 – 201)	126 (87 – 188)	0 (-49; 0) **	0,12
Proteínas totais (g/dL)	7,3 ± 0,5	7,2 ± 0,4	-0,1 ± 0,3#	7,3 ± 0,5	7,3 ± 0,4	-0,1 ± 0,5	0,58
Albumina (g/dL)	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,2	-0,0 ± 0,1	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,2	-0,0 ± 0,1	0,39
TGO (U/L)	20 (17 – 23)	20 (17 – 23)	0 (-3; 0)	21 (18 – 24)	19 (16 – 23)	0 (-3; 0) *	0,78
TGP (U/L)	21 (17 – 28)	21 (16 – 26)	-1,5 (-3; 0) #	22 (17 – 28)	19 (15 – 26)	0 (-4; 0) #	0,64
25(OH)D (ng/mL)	26,4 ± 8,1	24,8 ± 9,1	-1,61 ± 8,3	24,6 ± 6,9	25,8 ± 6,9	1,15 ± 7,5	0,18

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

#p<0,10 e ≥ 0,05 comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*p<0,05 comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*\*p<0,01 comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*\*\*p-valor: comparação entre as modificações no grupo controle vs. grupo probióticos através do teste t para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal)

Legenda: HDL-c = lipoproteína de alta densidade, LDL-c = lipoproteína de baixa densidade; TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica, 25(OH)D = 25 hidroxí vitamina D.

### **5.5 Parâmetros hemodinâmicos centrais e rigidez arterial**

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos centrais e à velocidade VOP, não foram observadas mudanças significativas após as 12 semanas de intervenção em nenhum dos dois grupos de estudo. Na comparação entre os grupos, as modificações nestes parâmetros não foram significativamente diferentes (Tabela 7).

Tabela 7 – Parâmetros hemodinâmicos centrais e velocidade da onda de pulso (VOP) avaliados por tonometria de aplanção e por método oscilométrico no início do acompanhamento e após 12 semanas

Variáveis	Grupo controle			Grupo probióticos			p*
	Semana 0	Semana 12	Modificação	Semana 0	Semana 12	Modificação	
Tonometria de aplanção							
		<b>(n=15)</b>			<b>(n=15)</b>		
PAS Aórtica (mmHg)	122 (119; 125)	124 (120; 131)	1 (-2; 4,5)	124 (114; 130)	118 (107; 124)	0 (-5; 0)	0,11
PP Aórtica (mmHg)	41 (35; 45)	39,5 (34; 46,5)	0 (-7; 1,5)	40 (34; 45)	35 (30; 38)	0 (-8; 0)	0,46
Pressão de Aumento (mmHg)	13 (9; 17)	13 (10; 18)	0 (-2; 2,5)	9 (5; 13)	6 (5; 13)	0 (-1; 0)	0,27
AIx (%)	32,3 ± 10,4	34,9 ± 10,7	2,7 ± 9,7	24,5 ± 13,2	23,8 ± 12,7	-0,7 ± 5,8	0,25
Aix@75 (%)	29,2 ± 10,3	29,1 ± 11,8	-0,1 ± 8,1	21,1 ± 13,8	20,5 ± 12,2	-0,5 ± 3,5	0,86
Método Oscilométrico							
		<b>(n=13)</b>			<b>(n=17)</b>		
Aix@75 (%)	11 (8; 27)	12 (8; 19)	0 (0; 4)	18 (13; 34)	18 (14; 35)	0 (-1; 0)	0,28
VOP (m/s)	7,3 ± 0,9	7,3 ± 0,9	0,0 ± 0,4	7,8 ± 1,3	7,7 ± 1,3	-0,1 ± 0,3	0,45

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

\*p-valor: comparação entre as modificações no grupo placebo vs. grupo probióticos através do teste t para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal)

Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PP = pressão de pulso; Aix = índice de incremento; Aix@75 = índice de incremento corrigido para frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; VOP = velocidade da onda de pulso

Obs.: Dentre os dados obtidos com método oscilométrico estão apresentados nesta tabela apenas dois parâmetros: Aix@75 e VOP, pois o número de participantes com informações sobre os demais parâmetros era muito pequeno limitando a interpretação dos mesmos.

### 5.7 Reatividade microvascular cutânea

Na avaliação da reatividade microvascular cutânea, foi observado no grupo probióticos durante o período de hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) aumento significativo do pico de perfusão tanto quando avaliado em unidade arbitrária de perfusão ( $p = 0,02$ ) como quando avaliado em condutância vascular cutânea ( $p = 0,02$ ), além de uma tendência para aumento significativo da área sob a curva ( $p = 0,05$ ). Ao se comparar o período de HRPO com o período basal foi observado aumento significativo da condutância vascular cutânea ( $p = 0,009$ ) no grupo probióticos e aumento significativo da área sob a curva ( $p = 0,04$ ) no grupo controle. Na análise comparativa dos dois grupos não foi observada diferença significativa (Tabela 8).

Tabela 8 – Parâmetros obtidos na avaliação da reatividade microvascular cutânea no início do acompanhamento e após 12 semanas

Variáveis	Grupo controle (n=31)			Grupo probióticos (n=27)			p***
	Semana 0	Semana 12	Modificação Período basal	Semana 0	Semana 12	Modificação	
Perfusão basal (UAP)	31,8 ± 11,6	30,5 ± 8,8	-1,3 ± 10,9	29,1 ± 7,5	30,2 ± 7,8	1,1 ± 5,6	0,30
CVC basal (UAP/mmHg)	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3 0,4)	0 (-0,0; 0,0)	0,3 (0,3; 0,3)	0,3 (0,3; 0,4)	0 (-0,0; 0,0)	0,56
ASC basal (UAP/s)	1966 ± 754	1886 ± 539	-80,1 ± 689	1759 ± 517	1816 ± 519	56,6 ± 345,6	0,36
<b>Período HRPO</b>							
Pico perfusão HRPO (UAP)	78,6 (66,3; 103,9)	85,6 (67,3; 106,4)	0 (-5,4; 15,6)	83,1 (70,3; 95,7)	95,6 (77,8; 108,2)	2,2 (0; 16,7)*	0,34
Pico CVC HRPO (UAP/mmHg)	0,8 (0,7; 1,1)	0,8 (0,7; 1,3)	0 (-0,1; 0,2)	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,8; 1,2)	0,0 (0; 0,3)*	0,26
ASC HRPO (UAP/s)	3050 ± 886	3203 ± 905	152 ± 788	3157 ± 792	3349 ± 930	192 ± 482#	0,82
<b>Modificação (período HRPO – período basal)</b>							
Aumento CVC (UAP/mmHg)	0,5 (0,4; 0,6)	0,6 (0,4; 0,9)	0,0 (-0,0;0,1)	0,6 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 0,8)	0,0 (-0,0;0,2)**	0,40
Aumento ASC (UAP/s)	1084 ± 659	1313 ± 642	232 ± 606*	1406 ± 608	1523 ± 664	116 ± 439	0,42

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

#p<0,10 e ≥ 0,05 comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*p<0,05 comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*\*p<0,01 comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*\*\*p-valor: comparação entre as modificações no grupo controle vs. grupo probióticos através do teste t para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal)

Legenda: UAP = Unidade Arbitrária de Perfusão; CVC = condutância vascular cutânea; ASC = área sob a curva; HRPO = hiperemia reativa pós-oclusão

### **5.8 Concentração sérica das moléculas de adesão e da adiponectina**

As concentrações séricas das moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e P-selectina) e da adiponectina não apresentaram mudanças significativas durante as 12 semanas do estudo em nenhum dos dois grupos (controle e probióticos). Ao se comparar os dois grupos em relação as modificações nas concentrações dessas moléculas de adesão e da adiponectina também não foram observadas diferenças significativas (Tabela 9).

Tabela 9 – Concentração sérica das moléculas de adesão e da adiponectina no início do acompanhamento e após 12 semanas

Variáveis	Grupo controle (n=20)			Grupo probióticos (n=18)			p*
	Semana 0	Semana 12	Modificação	Semana 0	Semana 12	Modificação	
ICAM-1 (ng/mL)	178 (152; 199)	176 (153; 204)	-9,5 (-37; 33,5)	181 (154; 200)	181 (146;227)	15 (-17; 34)	0,39
VCAM-1 (ng/mL)	1303 (1162; 1541)	1392 (1146; 1602)	5,4 (-100; 186)	1282,2 (1157-1489)	1328 (1121-1481)	-22,7 (-218; 113)	0,35
P-selectina (ng/mL)	153 (133; 220)	149 (126; 202)	-2,6 (-47,6; 25,8)	155 (115;190)	149 (125-183)	7,3 (-44,5; 32,8)	0,50
Adiponectina (mcg/mL)	2,2 (0,6; 3,9)	2,2 (0,6; 3,5)	0 (-1,1; 1,1)	1,1 (0,5; 3,8)	2,6 (0,4; 3,9)	-0,0 (-0,7; 0,5)	0,66

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis expressas como mediana (intervalo interquartil).

\*p-valor: comparação entre as modificações no grupo placebo vs. grupo probióticos através do teste Mann Whitney

Legenda: VCAM-1: molécula de adesão celular vascular; ICAM-1: molécula de adesão intercelular

Obs.: os dados apresentados nesta tabela se referem apenas aos pacientes que finalizaram o estudo, não tendo sido utilizada a análise *intention to treat*

## 5.9 Consumo alimentar

A análise de consumo alimentar revelou que não houve diferença em relação às modificações do consumo alimentar durante o estudo entre os grupos, com exceção da ingestão de zinco que apresentou redução significativa no grupo probióticos. No entanto, na análise intragrupo, como era de se esperar, devido a restrição energética prescrita durante o estudo, foi observado em ambos os grupos redução na ingestão de energia, macro e micronutrientes tendo alcançado significância estatística para alguns nutrientes. Por exemplo, foi observada redução significativa da ingestão de energia, gordura saturada e ferro em ambos os grupos. No grupo probióticos, houve também diminuição do consumo de proteínas e lipídios totais (Tabela 10).

Em relação aos efeitos adversos, vale destacar que nenhum paciente, de ambos os grupos, relatou distensão abdominal, gases, náusea, diarreia ou outro sintoma gastrointestinal quando avaliados na V2 e na V3.

Tabela 10 – Ingestão alimentar diária no início do acompanhamento e após 12 semanas

Variáveis	Grupo controle (n=28)				Grupo probióticos (n=18)				p**
	Semana 0	Semana 12	Modificação	p*	Semana 0	Semana 12	Modificação	p*	
	Energia (kcal/dia)	1985 (1416; 2475)	1614 (1218; 1877)	-371 (-198; -598)	<b>0,02</b>	1984 (1522; 2358)	1627 (1239; 1864)	-356 (-283; -494)	
Proteínas (g/dia)	86,3 (70,5; 108,4)	78,4 (57,5; 97,9)	-7,9 (-13; -10,5)	0,17	87,8 (68,2; 103,8)	72,4 (51,6; 85,0)	-15,4 (-16,6; -18,8)	<b>0,03</b>	0,59
Carboidratos (g/dia)	248 (172; 304)	200 (134; 249)	-47,3 (-37,4; -54,6)	<b>0,01</b>	252 (167; 287)	217 (154; 262)	-35,1 (-13; -25,1)	0,47	0,32
Lipídios (g/dia)	72,8 (42,1; 87,0)	55,2 (33,4; 70,4)	-17,6 (-8,7; -16,6)	0,07	69,2 (53,9; 89,0)	52,7 (30,7; 68,5)	-16,5 (-23,2; -20,5)	<b>0,03</b>	0,65
AGS (g/dia)	22,6 (11,5; 29,5)	16,9 (10,9; 22,5)	-5,7 (-0,6; -7)	<b>0,03</b>	21,9 (14,2; 26,8)	15,3 (7,1; 20,3)	-6,6 (-7,1; -6,5)	<b>0,01</b>	0,54
AGP (g/dia)	11,0 (4,6; 10,4)	7,7 (3,0; 10,5)	-3,3 (-1,6; 0,1)	0,27	9,5 (5,2; 13,4)	5,4 (2,6; 7,0)	-4,2 (-2,6; -6,4)	0,05	0,64
AGM (g/dia)	18,2 (9,4; 22,9)	14,9 (6,8; 21,9)	-3,3 (-2,6; -1)	0,47	18,5 (12,6; 21,8)	11,0 (6,5; 15,1)	-7,5 (-6,1; -6,7)	<b>0,002</b>	0,10
Colesterol (mg/dia)	308 (137; 345)	225 (113; 229)	-82,8 (-23,8; -115,8)	0,08	350 (158; 545)	190 (95,0; 252)	-160 (-63,9; -292)	0,08	0,74
Fibras (g/dia)	21,2 (13,5 ;28,9)	19,7 (12,3; 26,4)	-1,5 (-1,2; -2,5)	0,68	19,7 (11,0; 28,1)	18,4 (10,9; 22,3)	-1,3 (0; -5,8)	0,74	0,85
Cálcio (mg/dia)	575 (274; 682)	429 (257; 573)	-146 (-16,5; -108)	0,05	521 (266; 819)	432 (282; 543)	-89,3 (15,9; -275)	0,47	0,65
Fósforo (mg/dia)	989 (692; 1186)	870 (627; 1095)	-119 (-65,4; -90,3)	0,27	972 (777; 1175)	714 (407; 919)	-257 (-369; -256)	<b>0,04</b>	0,24
Potássio (mg/dia)	2260 (1617; 2676)	2095 (1583; 2512)	-165 (-33,5; -164)	0,59	2259 (1753; 2766)	1798 (1410; 1903)	-460 (-343; -863)	<b>0,02</b>	0,14
Magnésio (mg/dia)	251 (164; 304)	233 (170; 292)	-17,8 (5,5; -12,2)	0,45	231 (156; 319)	196 (142; 209)	-34,9 (-13,9; -109,4)	0,23	0,56
Ferro (mg/dia)	14,4 (10,4; 17,3)	12,1 (8,8; 14,9)	-2,3 (-1,6; -2,4)	<b>0,03</b>	15,1 (10,7; 18,9)	11,3 (8,7; 12,8)	-3,8 (-2; -6,1)	<b>0,005</b>	0,57
Zinco (mg/dia)	9,3 (5,9; 11,3)	8,4 (4,8; 9,7)	-0,9 (-1,1; -1,6)	0,19	10,7 (7,0; 12,8)	7,1 (2,9; 8,5)	-3,6 (-4,1; -4,3)	<b>0,003</b>	<b>0,04</b>
Selênio (mcg/dia)	96,8 (63,2; 115)	84,8 (51,7; 94,6)	-12 (-11,5; -21,1)	0,07	121 (71,3; 108)	74,7 (35,6; 92,2)	-46,6 (-35,7; -15,8)	0,31	0,91

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

\*p-valor: comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste t pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*\*p-valor: comparação entre as modificações no grupo controle vs. grupo probióticos através do teste t para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal)

Legenda: AGS= ácidos graxos saturados; AGP= ácidos graxos poli-insaturados; AGM= ácidos graxos monoinsaturados.

Obs.: os dados apresentados nesta tabela se referem apenas aos pacientes que finalizaram o estudo e possuíam os 3 recordatórios de 24 nas semanas 0 e 12, não tendo sido utilizada a análise *intention to treat*

Tabela 10 – Ingestão alimentar diária no início do acompanhamento e após 12 semanas de acordo com o grupo de estudo (continuação)

Variáveis	Grupo controle (n=28)				Grupo probióticos (n=18)				<i>p</i> **
	Semana 0	Semana 12	Modificação	<i>p</i> *	Semana 0	Semana 12	Modificação	<i>p</i> *	
Vitamina B1 (mg/dia)	1,6 (1,4; 1,8)	1,4 (1,1; 1,7)	-0,2 (-0,3; -0,1)	<b>0,04</b>	1,5 (1,0; 1,9)	1,3 (0,9; 1,4)	-0,1 (-0,1; -0,5)	0,65	0,59
Vitamina B2 (mg/dia)	1,4 (1,0; 1,8)	1,2 (0,9; 1,5)	-0,2 (-0,1; -0,3)	0,12	1,6 (1,0; 1,5)	1,1 (0,7; 1,3)	-0,5 (-0,3; -0,2)	0,10	0,54
Vitamina B3 (mg/dia)	22,6 (16,8; 28,4)	18,4 (14,1; 23,7)	-4,2 (-2,7; -4,7)	0,06	20,8 (14,6; 22,7)	18,7 (12,2; 25,2)	-2,1 (-2,4; 2,5)	0,56	0,56
Vitamina B6 (mg/dia)	1,2 (0,7; 1,6)	1,2 (0,7; 1,4)	0 (0; -0,2)	0,25	1,2 (0,9; 1,5)	1,0 (0,7; 1,1)	-0,2 (-0,2; -0,4)	0,09	0,39
Biotina (mcg/dia)	16,9 (5,4; 13,3)	8,9 (3,6; 10,7)	-8 (-1,8; -2,6)	0,08	11,7 (2,6; 11,2)	6,6 (3,4; 9,8)	-5,1 (0,8; -1,4)	0,47	0,62
Vitamina B12 (mcg/dia)	2,3 (1,1; 2,8)	2,3 (0,8; 3,2)	0 (-0,3; 0,4)	0,36	10,0 (1,6; 4,6)	1,7 (0,6; 2,7)	-8,3 (-1; -1,9)	<b>0,02</b>	0,03
Vitamina C (mg/dia)	83,5 (18,2; 137)	79,4 (18,5; 133)	-4,1 (0,3; -4,1)	0,89	120 (14,2; 135)	87,7 (19,8; 140,2)	-32,9 (5,6; 4,9)	0,42	0,50
Vitamina K (mcg/dia)	51,7 (14,3; 63,7)	84,5 (14,5; 104)	32,8 (0,2; 40,7)	0,47	93,7 (16,4; 93,7)	111 (11,4; 56,4)	17,9 (-5; -37,3)	0,98	0,56
Vitamina D (UI/dia)	101 (21,2; 111)	70,4 (19,9; 104)	-31,4 (-1,3; -7,3)	0,41	106 (25,2; 167)	50,6 (4,9; 77,8)	-56 (-20,3; -89,4)	<b>0,03</b>	0,16
Folato, DFE (mcg/dia)	443 (293; 552)	390 (270; 483)	-53,3 (-22,8; -68,6)	0,19	426 (252; 510)	376 (241; 378)	-49,3 (-10,6; -132,1)	0,18	0,93

Fonte: A autora, 2023.

Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

\**p*-valor: comparação semana 0 vs. semana 12 em cada grupo de estudo através do teste *t* pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste Wilcoxon (variáveis sem distribuição normal)

\*\**p*-valor: comparação entre as modificações no grupo controle vs. grupo probióticos através do teste *t* para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal)

Legenda: DFE= equivalente de folato dietético.

Obs.: os dados apresentados nesta tabela se referem apenas aos pacientes que finalizaram o estudo e possuíam os 3 recordatórios de 24 nas semanas 0 e 12, não tendo sido utilizada a análise *intention to treat*

## 6 DISCUSSÃO

Após 12 semanas de suplementação com múltiplas cepas de probióticos e restrição energética, foi observado no grupo probióticos: a) redução significativa do índice de adiposidade corporal, dos perímetros de cintura, quadril e pescoço, e da razão cintura-estatura; b) redução significativa do colesterol total e triglicerídeos; c) aumento significativo do pico de perfusão durante o período de HRPO, tanto quando avaliado em unidade arbitrária de perfusão como quando avaliado em condutância vascular cutânea, e aumento significativo da condutância vascular cutânea, ao comparar o período de HRPO com o período basal. Enquanto no grupo controle foi encontrado: a) redução significativa de todas as variáveis antropométricas; b) redução significativa do colesterol total; c) aumento significativo da área sob a curva, ao comparar o período de HRPO com o período basal. Em ambos os grupos não foi observada mudança na massa gorda (avaliada por BIA), na PA, nos parâmetros hemodinâmicos centrais, na VOP e nas concentrações séricas das moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e P-selectina) e da adiponectina. Apesar de terem sido observadas mudanças significativas em algumas variáveis no grupo probióticos e/ou no grupo controle, não houve diferença significativa entre os grupos.

### 6.1 Adiposidade corporal

Como mencionado anteriormente, evidências indicam uma relação importante entre a microbiota intestinal e o controle do peso corporal. Os mecanismos candidatos para explicar o possível papel da disbiose intestinal na etiologia da obesidade incluem o aumento da captação de energia pela microbiota intestinal, o aumento do armazenamento de gordura no tecido adiposo, a redução da secreção de hormônios anorexígenos e a inflamação de baixo grau induzida pelo aumento da permeabilidade intestinal (STEPHENS; ARHIRE; COVASA, 2018; MUSCOGIURI et al., 2019).

Nesse contexto, evidências postulam que os probióticos podem melhorar a barreira intestinal, diminuindo translocação de PAMPs e ativação da cascata inflamatória

e oxidativa que favorece o desenvolvimento de desordens metabólicas e ganho de peso (CANI et al., 2007; SZULIŃSKA et al., 2018a).

No presente estudo, após as 12 semanas de suplementação com múltiplas cepas de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* (La-14)  $12 \times 10^9$  UFC, *Bifidobacterium lactis* (Bl-04)  $12 \times 10^9$  UFC, *Bifidobacterium longum* (Bl-05)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus casei* (Lc-11)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus rhamnosus* (Lr-32)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus plantarum* (Lp-115)  $1 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus salivarius* (Ls-33)  $1 \times 10^9$  UFC, *Bifidobacterium brevis* (Bb-03)  $1 \times 10^9$  UFC), na dose total de  $3 \times 10^{10}$  UFC/dia, foi observada mudança significativa em vários parâmetros de adiposidade corporal na análise intragrupo, em ambos os grupos. No grupo probióticos, foi encontrada redução significativa, porém modesta de  $0,82 \pm 1,08\%$  do índice de adiposidade corporal, de  $1,26 \pm 1,77$  cm de perímetro da cintura, de  $1,68 \pm 2,22$  cm de perímetro do quadril e de  $0,58 \pm 0,84$  cm de perímetro do pescoço. No entanto, essas reduções foram semelhantes as observadas no grupo controle não havendo diferença significativa entre os grupos.

Embora haja na literatura muitos trabalhos publicados avaliando o efeito dos probióticos sobre a adiposidade corporal (AGERHOLM-LARSEN et al., ; TAKAHASHI et al., ; KADOOKA et al., 2010; LEBER et al., 2012; SHARAFEDTINOV et al., 2013; ZARRATI et al., 2013, 2014, 2019; MINAMI et al., 2015, 2018; BERNINI et al., 2016; HIGASHIKAWA et al., 2016; MADJD et al., 2016; STENMAN et al., 2016; GOMES et al., 2017; KIM et al., 2017, 2018; KOBLYIAK et al., 2018; KRUMBECK et al., 2018; SZULIŃSKA et al., 2018b; AHN et al., 2019; HIBBERD et al., 2019; PEDRET et al., 2019; RATNA SUDHA et al., 2019; SKRYPNIK et al., 2019; BANACH; GLIBOWSKI; JEDUT, 2020; LIM et al., 2020; MICHAEL et al., 2020; PRAŽNIKAR et al., 2020; CROVESY; EL-BACHA; ROSADO, 2021; DÉCHELOTTE et al., 2021; HAJIPOOR et al., 2021; RAHAYU et al., 2021), até o momento, poucos ensaios clínicos investigaram esse efeito associado à uma intervenção dietética, sobretudo, restrição calórica (SHARAFEDTINOV et al., 2013; ZARRATI et al., 2013, 2014, 2019; MADJD et al., 2016; KIM et al., 2018; BANACH; GLIBOWSKI; JEDUT, 2020; LIM et al., 2020; CROVESY; EL-BACHA; ROSADO, 2021; DÉCHELOTTE et al., 2021; HAJIPOOR et al., 2021). Semelhante ao presente estudo, Madjd et al (2016) associaram a suplementação de probióticos à uma dieta hipocalórica por 12 semanas, embora com menor dose e menor número de cepas. Os autores conduziram um ECR e controlado com mulheres com sobrepeso e obesidade, com média de IMC de  $32 \text{ kg/m}^2$  e média de idade de 32 anos. Um total de 89 participantes foram incluídas e designadas aleatoriamente para dois grupos de

intervenção: iogurte probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus* LA5 e *Bifidobacterium lactis* BB12, na dose de  $2 \times 10^7$  UFC/dia ou iogurte com baixo teor de gordura, seguindo uma dieta com déficit de 500 a 1000 kcal/dia, com base nas necessidades estimadas de energia no início do estudo. Após o período de intervenção, não foram observadas diferenças significativas na perda de peso, no IMC e no perímetro da cintura entre os grupos (MADJD et al., 2016). Da mesma forma, Crovesy et al (2021) não encontraram redução da adiposidade corporal. Realizaram um ECR e controlado com 32 mulheres adultas em pré-menopausa, com média de IMC 34 kg/m<sup>2</sup>. As participantes seguiram uma dieta hipocalórica e foram divididas em três grupos: i) grupo probiótico (*Bifidobacterium lactis* UBBLa-70,  $10^9$  UFC); ii) grupo simbiótico (*Bifidobacterium lactis* UBBLa-70,  $10^9$  UFC e frutooligossacarídeo); e iii) grupo de controle (placebo). Todas as pacientes seguiram uma dieta hipocalórica (detalhes não fornecidos pelos autores). Após 8 semanas de intervenção, no grupo probiótico, não houve mudança no peso corporal, no IMC, no perímetro da cintura e na gordura corporal (avaliada por BIA) em comparação ao grupo placebo (CROVESY; EL-BACHA; ROSADO, 2021).

Já Zarrati et al (2019) também conduziram um ECR e controlado com restrição calórica. Foram incluídos 60 indivíduos com sobrepeso e obesidade, com média de IMC de 32 kg/m<sup>2</sup> e média de idade de 36 anos. Os participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos para consumir iogurte probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* BB12 e *Lactobacillus casei* DN001 ( $2 \times 10^{10}$  UFC/dia) ou iogurte regular, juntamente com uma dieta hipocalórica em ambos os grupos durante 8 semanas. A dieta hipocalórica consistiu em ingestão individualizada com déficit de 500 kcal/dia estimada com base na idade, peso, altura e sexo atual do participante. Ao final do estudo, foi observada diminuição significativa do percentual de gordura corporal (avaliada por BIA) no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo, apesar de não ter havido mudança no peso corporal, no IMC e no perímetro da cintura. Contudo, vale ressaltar que, nesse estudo, os indivíduos foram orientados também a caminhar três ou cinco vezes por semana, por 30 a 45 minutos, embora não tenha havido diferença significativa no MET (*Metabolic Equivalent of Task*) entre os dois grupos (ZARRATI et al., 2019). O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu outro ECR e controlado com restrição calórica em associação aos probióticos. Foram incluídos 75 indivíduos com média de idade de 26 anos e média de IMC de 33 kg/m<sup>2</sup> por 8 semanas. Os participantes foram aleatoriamente divididos em três grupos: i) grupo que consumiu iogurte comum como parte de uma dieta hipocalórica; ii) grupo 2 que recebeu iogurte probiótico com uma dieta hipocalórica; e iii)

Grupo 3 que consumiu iogurte probiótico sem restrição calórica. Os participantes dos grupos suplementados com probióticos receberam 200 g/dia de iogurte contendo *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* Bb12 e *Lactobacillus casei* DN001, na dose de  $2 \times 10^9$  UFC/dia. Após o período de intervenção, foi observada uma redução no peso corporal nos grupos que seguiram a dieta hipocalórica. No entanto, na comparação entre os grupos, o grupo probiótico com dieta hipocalórica não apresentou mudança significativa no peso corporal, no IMC e na razão cintura-estatura. Os autores não mencionaram detalhes em relação à restrição calórica (ZARRATI et al., 2013).

Outros estudos foram desenvolvidos associando a intervenção com probióticos à apenas uma alimentação saudável. Pedret et al (2019) conduziram um ensaio clínico randomizado e controlado com 135 indivíduos com obesidade abdominal, com média de IMC de  $32 \text{ kg/m}^2$  e média de idade de 46 anos. Os participantes consumiram 1 cápsula/dia contendo *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 na dose de  $10^{10}$  UFC ou placebo (maltodextrina) por 12 semanas. Além disso, foram realizadas recomendações dietéticas de acordo com as diretrizes do Painel de Tratamento para Adultos de 2013 (ATP III). Ao final do estudo, foi observada redução no IMC no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo. Quando realizada análise por gênero, a significância permaneceu apenas para mulheres (PEDRET et al., 2019). Pelo mesmo tempo de intervenção, Lim et al (2020) realizaram um ECR e controlado envolvendo 114 adultos com média de idade de 47 anos e de IMC de  $28 \text{ kg/m}^2$ . Os participantes do grupo probiótico receberam uma cápsula contendo *Lactobacillus sakei* (CJLS03), na dose de  $5 \times 10^9$  UFC/dia e no grupo placebo receberam uma cápsula contendo maltodextrina. Todos os pacientes receberam também orientações sobre estilo de vida saudável, incluindo o consumo de alimentos saudáveis e a realização de exercícios regulares  $\geq 3$  vezes por semana, com  $\geq 30$  minutos. Após o período de intervenção, foi observada redução significativa do perímetro da cintura e da massa gorda (avaliada por BIA). Não houve redução no peso corporal e no IMC (LIM et al., 2020). Enquanto Gomes et al (2017) conduziram um ECR e controlado com mulheres com sobrepeso ou obesidade. As participantes receberam uma mistura probiótica em sachê com *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium lactis*  $2 \times 10^{10}$  UFC/dia ou sachê placebo por 8 semanas. Ambos os grupos receberam prescrição de uma dieta normocalórica (25 a 30 kcal/kg/dia), bem como orientações para uma alimentação saudável. Os participantes também receberam instruções para manter seu programa de exercícios habitual durante todo o estudo. Em comparação com o grupo

placebo, o grupo probióticos mostrou uma maior redução no perímetro da cintura, na razão cintura-estatura e no índice de conicidade. Não houve mudança no peso corporal, IMC e gordura corporal (avaliado por DXA) (GOMES et al., 2017).

Recentemente nosso grupo de pesquisa publicou uma revisão crítica sobre ECRs avaliando os efeitos dos probióticos sobre adiposidade em indivíduos com sobrepeso e obesidade (Anexo E) (GUEDES et al., 2023). O objetivo desta publicação era conduzir uma revisão ampla da literatura descrevendo a heterogeneidade das intervenções e os métodos de avaliação da adiposidade corporal nos ECRs. Foram incluídos 33 estudos, tendo sido observado que aproximadamente 30% dos estudos relataram redução significativa do peso corporal e IMC e 50% encontraram redução significativa da circunferência da cintura e da massa gorda. Uma das características avaliadas nos estudos foi a utilização ou não de restrição energética associada a suplementação de probióticos. Dentre os 33 ECRs, apenas 11 (1/3) utilizaram restrição energética. Na análise comparativa dos estudos com e sem restrição energética, respectivamente, foi observada redução significativa do peso corporal em 11% vs 39% dos ECRs, do IMC em 10% vs. 44% dos ECRs, do perímetro da cintura em 22% vs 67% do ECRs e da massa gorda em 20% vs. 67% dos ECR. Portanto, a redução significativa da adiposidade corporal nos estudos com suplementação de probióticos parece ser observada com maior frequência nos estudos sem a utilização concomitante de restrição energética (GUEDES et al., 2023). Cabe ressaltar que no momento em que o presente ECR foi desenhado está revisão crítica ainda não havia sido feita e a hipótese inicial do nosso grupo de pesquisa era que o efeito da suplementação de probióticos fosse potencializado pela restrição energética, como ocorre com outras intervenções que tem como objetivo a perda ponderal.

Outras características dos ECRs com suplementação de probióticos que parecem interferir na observação de redução significativa da adiposidade corporal são tempo de suplementação, dose e veículo de administração dos probióticos (GUEDES et al., 2023). A redução significativa da adiposidade corporal é vista em um maior percentual de ECRs que utilizam tempo de suplementação  $\geq 12$  semanas vs.  $<12$  semanas, dose de probióticos  $\geq 10^{10}$  UFC/dia vs.  $< 10^{10}$  UFC/dia e veículo dos probióticos cápsula, sachet ou pó vs. laticínios (GUEDES et al., 2023). Destacamos que no presente estudo todas essas três características foram implementadas e apesar disto não observamos redução significativa da adiposidade corporal com a suplementação de probióticos.

Conforme mencionado previamente apenas uma parcela ( $\leq 50\%$ ) dos ECRs publicados até o momento observaram redução significativa da adiposidade corporal com

a suplementação de probióticos. Considerando os estudos detalhados acima é possível perceber a ampla heterogeneidade entre os seus desenhos, incluindo variação de cepas, doses, veículo de administração, população avaliada, tempo de intervenção e intervenção dietética. Além disso, há grande variação entre os métodos utilizados para avaliar adiposidade corporal (GUEDES et al., 2023). Em conjunto, esses fatores dificultam a comparação e interpretação dos resultados. Portanto, são necessários mais ECRs bem elaborados, em larga escala, multicêntricos para elucidar o efeito dos probióticos na adiposidade corporal.

Embora algumas metanálises destes ECRs não tenham observado redução significativa do peso corporal e/ou outros parâmetros de adiposidade (PARK; BAE, 2015; LI et al., 2022b), a maioria observou redução significativa da adiposidade pelo menos em um ou mais dos parâmetros avaliados (BORGERAAS et al., 2018; JOHN et al., 2018; SUZUMURA et al., 2019; WANG et al., 2019; YAN et al., 2019; CAO et al., 2020; DIXON et al., 2020; PERNA et al., 2021; PONTES et al., 2021; MAYTA-TOVALINO et al., 2023). Apesar de haver um consenso nos resultados das metanálises, sugerindo redução significativa da adiposidade, a magnitude deste efeito em geral é considerada modesta. Por exemplo, na revisão sistemática com metanálise realizada pelo nosso grupo de estudo (Anexo D) (PONTES et al., 2021) a redução média no peso corporal foi de 0,63 kg, tendo sido similar a observada por John et al (2018) (0,64 kg), Wang et al (2019) (0,55 kg), Borgeraas et al (2018) (0,60 kg) e Mayta-Tovalino et al (2023) (0,61kg). Esta redução modesta da adiposidade corporal sugere que o uso de probióticos possa ser considerado uma terapia complementar no tratamento da adiposidade excessiva.

## 6.2 Perfil lipídico

No presente estudo não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação as mudanças no perfil lipídico após o período de 12 semanas de suplementação com múltiplas cepas de probióticos. Entretanto, foi observada redução significativa dos níveis séricos de colesterol total nos dois grupos de estudo, o que pode ter sido influenciado pela diminuição significativa da ingestão de gordura saturada na análise intragrupo, em ambos os grupos. Outro achado digno de nota é que apenas no grupo probióticos foi observada redução significativa dos triglicerídeos séricos. Vale destacar que os participantes incluídos apresentavam valores médios basais de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos próximos da faixa de normalidade, o que pode justificar, pelo menos em parte, a ausência de efeitos benéficos dos probióticos, já que as evidências sugerem um efeito hipocolesterolêmico mais pronunciado em indivíduos com concentração sérica de colesterol total e LDL-c elevada (FUENTES et al., 2013; SHIMIZU et al., 2015).

Alguns ensaios clínicos prévios com valores de perfil lipídico próximos da normalidade também não encontraram mudança após intervenção com probióticos. Stenman et al (2016) conduziram um ensaio clínico com participantes finlandeses que apresentavam características demográficas semelhantes às do presente estudo. A suplementação foi realizada com *Bifidobacterium animalis spp. lactis* 10<sup>10</sup> UFC/dia em celulose microcristalina por 6 meses (STENMAN et al., 2016). Culpepper et al (2019) realizaram um ensaio clínico cruzado, com menor tempo de duração e menor dose de probióticos. Incluíram indivíduos com média de idade de 56 anos e média de IMC 36 kg/m<sup>2</sup>. A suplementação foi realizada com cápsulas contendo *Bifidobacterium subtilis* R0179 (2,5×10<sup>9</sup> UFC/dia), *Lactobacillus plantarum* HA-119 (5×10<sup>9</sup> UFC/dia), *Bifidobacterium lactis* B94 (5×10<sup>9</sup> UFC/dia) por 6 semanas, enquanto o grupo placebo recebeu cápsulas com amido. Os participantes foram instruídos a não mudarem a alimentação e a atividade física (CULPEPPER et al., 2019). Ivey et al (2015) também conduziram um ensaio clínico randomizado e controlado por 6 semanas, com indivíduos com excesso de peso, com média de IMC 31 kg/m<sup>2</sup> e média de idade de 67 anos. Os participantes foram divididos em quatro grupos de intervenção: i) iogurte probiótico + cápsulas probióticas; ii) iogurte probiótico + cápsulas de placebo; iii) leite controle + cápsulas probióticas; e iv) leite controle + cápsulas de placebo. A suplementação com

probióticos foi realizada com *Lactobacillus acidophilus* La5 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12, na dose de  $3 \times 10^9$  UFC/dia. Não houve intervenção dietética e mudança em relacionada a exercício físico. Destaca-se que não foram excluídos indivíduos que usavam hipolipemiante (IVEY et al., 2015). Krumbeck et al (2018) realizaram um ECR controlado com duração de tempo ainda menor. Foram incluídos indivíduos com obesidade, com média de idade de 44 anos e média de IMC de  $34 \text{ kg/m}^2$ . Os participantes foram distribuídos em três grupos: i) grupo com suplementação de *Bifidobacterium adolescentis* IVS-1, na dose de  $10^9$  UFC/dia; ii) grupo com suplementação de *Bifidobacterium lactis* BB-12, na dose de  $10^9$  UFC/dia; iii) grupo placebo, todos sem intervenção dietética (KRUMBECK et al., 2018). Já Kim et al (2018) conduziram um ECR controlado, com 90 voluntários com média de idade de 38 anos e média de IMC de  $27 \text{ kg/m}^2$ , distribuídos aleatoriamente em três grupos: i) grupo probiótico com baixa dose de *Lactobacillus gasseri* BNR ( $10^9$  UFC/dia); ii) grupo probiótico com alta dose de *Lactobacillus gasseri* ( $10^{10}$  UFC/dia); iii) grupo placebo com maltodextrina e celulose microcristalina. O tempo de intervenção foi de 12 semanas e os participantes também receberam instruções para reduzir a ingestão 200 kcal por dia e aumentar o gasto de 100 kcal por dia com exercícios durante o período de intervenção. Ao fim do estudo também não foi observada mudança no perfil lipídico. Os autores ressaltam que, embora orientados, não houve redução de ingestão calórica e aumento de gasto energético por exercício ao longo do estudo, bem como não houve diferença entre os grupos (KIM et al., 2018).

No entanto, esses achados contrariam outros estudos que observaram melhora do perfil lipídico, principalmente, redução de colesterol total e LDL-c. Michael et al (2020) observaram redução de LDL-c em um ECR controlado realizado com maior tempo de duração, maior dose de probióticos e maior número de participantes. Foram acompanhados 220 indivíduos búlgaros com média de idade de 45 anos, média de IMC  $29,1 \text{ kg/m}^2$ . Os participantes receberam suplementação com *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Lactobacillus plantarum* CUL66, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CUL34 com celulose microcristalina de excipiente, na dose de  $5 \times 10^{10}$  UFC/dia, durante 6 meses. Os participantes mantiveram sua dieta e estilo de vida normais (MICHAEL et al., 2020). Enquanto Majewska et al (2020) conduziram um ECR, duplo-cego e controlado com 50 mulheres obesas, com média de idade de 55 anos e média de IMC  $36 \text{ kg/m}^2$ . As participantes foram designadas aleatoriamente para receber um sachê com suplemento

probiótico (n = 25) ou placebo (n = 25) por 12 semanas. A suplementação continha *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococo lactis* W19 e *Lactococo lactis* W58, na dose de  $10^{10}$  UFC/dia. Ao final do estudo, observou-se uma diminuição significativa nos níveis de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos no grupo probiótico. Os participantes foram orientados a não mudarem significativamente o nível de atividade física. Os autores não mencionam se houve intervenção dietética (MAJEWSKA et al., 2020). De forma semelhante, Szulinska et al (2018a) conduziram um ECR controlado com suplementação de 9 cepas de probióticos, por 12 semanas. Foram incluídas mulheres com obesidade na pós-menopausa. As participantes foram divididas em três grupos: i) grupo probiótico (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococo Lactis* W19 e *Lactococo lactis* W58) com dose de  $1 \times 10^{10}$  UFC/dia; ii) grupo probiótico com dose de  $2,5 \times 10^9$  UFC/dia; ou iii) grupo placebo. As participantes apresentavam média de idade, de IMC similares às médias do presente estudo. No grupo suplementado com probióticos na dose  $1 \times 10^{10}$  UFC/dia, foi observada melhora do colesterol total, do LDL-c e dos triglicerídeos (SZULIŃSKA et al., 2018a). Minami et al (2018) conduziram um ECR controlado com 80 indivíduos com sobrepeso e média de idade de 45 anos. Os participantes receberam cápsulas contendo *Bifidobacterium brevis* B-3, na dose de  $2 \times 10^{10}$  UFC/dia ou cápsulas placebo (amido), durante 12 semanas. Os participantes foram orientados a não mudarem o estilo de vida. Ao fim do estudo, foi observada redução da concentração sérica de triglicerídeos e aumento do HDL-c em relação aos valores iniciais na análise intragrupo do grupo suplementado com probiótico. No entanto, não houve menção de análise entre os dois grupos (MINAMI et al., 2018).

Já Fuentes et al (2012) realizaram um ECR controlado com um total de 60 voluntários hipercolesterolêmicos, com idade entre 18 e 65 anos. O grupo intervenção recebeu uma cápsula contendo *Lactobacillus plantarum* na dose de  $1,2 \times 10^9$  UFC/dia; o grupo do placebo consumiu o mesmo produto sem as bactérias por 12 semanas. Os participantes foram orientados a não mudarem a dieta e nível de atividade física. Não houve mudança significativa na ingestão alimentar inicial e final entre os grupos. Após 12 semanas de intervenção, foi observada uma redução significativa de 13,6% nos níveis de colesterol total no grupo probiótico. Os autores também concluíram que o efeito da

suplementação é proporcional ao risco cardiovascular do paciente, tendo um efeito melhor em pacientes com níveis mais elevados de colesterol (FUENTES et al., 2013).

Diante do detalhamento dos ensaios clínicos acima, fica evidente o desafio de comparar os resultados, devido a heterogeneidade dos desenhos de estudo. Entretanto, o achado consistente das revisões sistemáticas com metanálises de ECRs é que a suplementação de probióticos apresenta efeito benéfico sobre o perfil lipídico (SUN; BUYS, 2015; HENDIJANI; AKBARI, 2018; YAN et al., 2019; POURRAJAB et al., 2020; PONTES et al., 2021; MAYTA-TOVALINO et al., 2023). As análises de subgrupos dessas meta-análises sugerem que algumas características dos ECRs que podem favorecer a observação de melhora significativa do perfil lipídico com a suplementação de probióticos. Por exemplo, na revisão sistemática com metanálise conduzida por Qiu et al (2022), as análises de subgrupos indicaram que os fatores associados com efeitos benéficos dos probióticos sobre o perfil lipídico (redução do LDL-c e do colesterol total) incluem duração de pelo menos 12 semanas, dose de probióticos  $\geq 10^{10}$  UFC/dia e suplementação de probióticos associada a uma dieta usual em comparação com a ingestão de dieta hipocalórica (QIU et al., 2022).

Considerando a heterogeneidade nos desenhos dos estudos, as metanálises podem representar uma boa forma para avaliar a magnitude do efeito dos probióticos sobre o perfil lipídico. Na revisão sistemática com metanálise realizada pelo nosso grupo de estudo (Anexo D) (PONTES et al., 2021), em comparação com o controle, a redução média no LDL-c foi de 6,19 mg/dL, tendo sido similar a observada por Mayta-Tovalino et al. (2023) de 4,08 mg/dL, Sun et al (2015) de 8,89 mg/dL e Yan et al (2019) de 2,28 mg/dL.

Os mecanismos subjacentes à redução do colesterol ainda não são completamente compreendidos, mas podem ser parcialmente explicados pelo processo de desconjugação dos sais biliares no intestino delgado, a partir da atividade de enzimas hidrolases de sais biliares produzidas por alguns probióticos. Esse processo resulta em uma menor reabsorção dos sais biliares, o que, por sua vez, leva ao aumento da necessidade de colesterol endógeno para a síntese de novos sais biliares (HUANG et al., 2013; ISHIMWE et al., 2015). Além disso, alguns probióticos contêm enzimas capazes de catalisar a conversão do colesterol em intermediários, como coprosterol ou coprostanol, que são diretamente excretados nas fezes. Os probióticos também podem afetar o pH no intestino, a formação de micelas e as vias de transporte do colesterol e/ou lipoproteínas (CICERO et al., 2017; ADAK; KHAN, 2019). Discute-se, ainda, a capacidade dos probióticos de

produzirem grande quantidade de ácido propiônico, que pode levar a uma inibição da síntese hepática de colesterol e/ou redistribuição do colesterol circulante para o fígado (PEREIRA; GIBSON, 2002).

### 6.3 Pressão arterial

A relevância da participação da microbiota intestinal na manutenção da homeostase fisiológica tem sido amplamente reconhecida. Assim como, evidências têm demonstrado a associação entre a hipertensão arterial e a disbiose intestinal. Em indivíduos com hipertensão, observa-se alteração da composição da microbiota, com menor diversidade microbiana e aumento na proporção Firmicutes/Bacteroidetes, além de uma maior abundância de bactérias produtoras de ácido láctico e uma diminuição nas populações microbianas produtoras de acetato e butirato, AGCCs responsáveis por algumas vias de regulação da PA (YANG et al., 2015). Outros mecanismos envolvidos continuam sendo estudados, bem como o efeito dos probióticos sobre a PA.

No presente estudo, não foi observada redução da PA após o período de 12 semanas de suplementação com probióticos. Vale destacar que os participantes incluídos apresentavam PA controlada no início do estudo, o que pode justificar pelo menos em parte a ausência de redução dos valores pressóricos, considerando que o efeito dos probióticos parece ser maior em níveis mais elevados de PA (KHALESI et al., 2014; LEWIS-MIKHAEL; DAVOODVANDI; JAFARNEJAD, 2020). Além disto, os participantes do presente estudo faziam uso regular de medicação anti-hipertensiva.

Os achados do presente trabalho estão de acordo com ensaios clínicos prévios que também não encontraram mudanças nos valores pressóricos, embora apresentem algumas características diferentes em relação ao desenho de estudo. Ivey et al (2015) não observaram melhora da PA em um ECR controlado, com 156 homens e mulheres com média de IMC  $31 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> e média de idade de 67 anos e média de PA semelhante à do presente estudo. Os participantes foram divididos em quatro grupos de intervenção: i) iogurte probiótico + cápsulas probióticas; ii) iogurte probiótico + cápsulas de placebo; iii) leite controle + cápsulas probióticas; e iv) leite controle + cápsulas de placebo. A

suplementação com probióticos foi realizada com *Lactobacillus acidophilus* La5 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12, na dose de  $3 \times 10^9$  UFC/dia durante 6 semanas. Não houve intervenção dietética e mudança em relação a exercício físico (IVEY et al., 2015). Lim et al (2020) também não encontraram redução da PA em um ECR controlado envolvendo 114 adultos com média de idade de 47 anos, de IMC,  $28 \text{ kg/m}^2$  e de PA,  $126.5 \pm 13.4 \text{ mmHg}$ . Os participantes do grupo intervenção receberam *Lactobacillus sakei* (CJLS03) em pó, na dose de  $5 \times 10^9$  UFC/dia por 12 semanas. Receberam também orientações sobre estilo de vida saudável, como realização de exercícios regulares  $\geq 3$  vezes por semana, com  $\geq 30$  minutos, e consumo de alimentos saudáveis (LIM et al., 2020). Da mesma forma, Zarrati et al (2013) conduziram um ECR controlado com 75 indivíduos com média de idade de 26 anos e média de IMC de  $33 \text{ kg/m}^2$ , que foram aleatoriamente divididos em três grupos: Grupo 1 (n=25), que consumiu iogurte comum como parte de uma dieta restrita em calorias; Grupo 2 (n=25), que recebeu iogurte probiótico com uma dieta restrita em calorias; e Grupo 3 (n=25), que consumiu iogurte probiótico sem restrição calórica por 8 semanas. Os participantes dos grupos suplementados com probióticos receberam 200 g/dia de iogurte contendo *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* Bb12 e *Lactobacillus casei* DN001, na dose de  $2 \times 10^9$  UFC/dia. Entre todos os três grupos, não foi encontrada diferença significativa entre a PAS e a PAD após a intervenção (ZARRATI et al., 2013).

Por outro lado, Szulinska et al (2018) encontraram redução de PAS em um ECR controlado com mulheres com obesidade na pós-menopausa. As participantes foram divididas em três grupos: i) grupo probiótico (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococo Lactis* W19 e *Lactococo lactis* W58) com dose de  $1 \times 10^{10}$  UFC/dia; ii) grupo probiótico com dose de  $2,5 \times 10^9$  UFC/dia; ou iii) grupo placebo. A média de idade, de IMC e de PA iniciais são semelhantes às do presente estudo. No entanto, as pacientes não usavam anti-hipertensivos (SZULIŃSKA et al., 2018b). Assim como, Aihara et al (2005) também encontraram redução pressórica em indivíduos com PA alta-normal e indivíduos com hipertensão leve que não usavam anti-hipertensivos em um ensaio clínico randomizado e controlado. A suplementação foi realizada com *Lactobacillus helveticus* CM4 em tabletes (12 g) contendo leite fermentado em pó por 4 semanas. O placebo recebeu os mesmos comprimidos, sem o probiótico, e todos os participantes foram instruídos a não mudarem o hábito alimentar e de exercícios. Os autores não mencionaram

a dose suplementada (AIHARA et al., 2005). Já Michael et al (2020) observaram redução da PAS em um ECR controlado realizado com maior tempo de duração, maior dose de probióticos e maior número de participantes. Foram acompanhados 220 indivíduos búlgaros com média de idade de 45 anos, média de IMC 29,1 kg/m<sup>2</sup> e média de PA inicial semelhante à do presente estudo. Os participantes receberam suplementação com *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Lactobacillus plantarum* CUL66, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CUL34 com celulose microcristalina de excipiente, na dose de  $5 \times 10^{10}$  UFC/dia, durante 6 meses. Os participantes mantiveram sua dieta e estilo de vida normais (MICHAEL et al., 2020).

Diante do exposto, é possível observar a ampla heterogeneidade entre os desenhos dos ensaios clínicos, incluindo a grande variação entre as cepas e doses utilizadas, o veículo de administração, o tempo de intervenção e a presença ou ausência de farmacoterapia anti-hipertensiva, contribuindo para a falta de consistência entre os resultados. Apesar de algumas revisões sistemáticas com metanálises de ECRs não terem observado que os probióticos em comparação com o grupo controle apresentam efeito redutor da PA (PONTES et al., 2021; MAYTA-TOVALINO et al., 2023) outras em maior número observaram (KHALESI et al., 2014; CHI et al., 2020; DIXON et al., 2020; LEWIS-MIKHAEL; DAVOODVANDI; JAFARNEJAD, 2020; ZHAO et al., 2023). Uma “*umbrella meta-analysis*” publicada recentemente (ZAREZADEH et al., 2023) na qual foram incluídas 14 metanálises com 15.494 participantes observou redução significativa da PAS de 1,96 mmHg e da PAD de 1,28 mmHg após a suplementação de probióticos. A análise de subgrupos revelou que a suplementação foi mais eficiente em reduzir a PA nos indivíduos com idade > 50 anos, em populações com hipertensão ou diabetes tipo 2, em estudos com doses  $\geq 10^{10}$  UFC/dia e com duração  $\leq 10$  sem (ZAREZADEH et al., 2023).

## 6.4 Função vascular

No presente estudo não foi observada mudança da VOP após a intervenção com probióticos. Em contraste, Szulinska et al (2018b) observaram redução da VOP em um ECR controlado com mulheres na pós-menopausa, com média de idade e IMC similar às do presente estudo, com o mesmo tempo de suplementação. As participantes foram divididas em três grupos: i) grupo probiótico (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococo Lactis* W19 e *Lactococo lactis* W58) com dose de  $1 \times 10^{10}$  UFC/dia; ii) grupo probiótico com dose de  $2,5 \times 10^9$  UFC/dia; ou iii) grupo placebo. Vale destacar que participantes não faziam uso de anti-hipertensivos (SZULIŃSKA et al., 2018b).

Um estudo observacional encontrou que a rigidez arterial está inversamente associada com a diversidade do microbioma intestinal em mulheres na pós-menopausa (MENNI et al., 2018). Em concordância, Battson et al (2018) observaram melhora da função endotelial e da rigidez arterial após supressão da disbiose intestinal em camundongos (BATTSON et al., 2018a).

Em relação à função endotelial, poucos estudos até o momento avaliaram o efeito de probióticos, variando, ainda, em relação ao método utilizado. O presente estudo avaliou a concentração sérica de VCAM-1, ICAM-1 e P-selectina antes e após o período de intervenção, entretanto, não foi observada mudança significativa em nenhum dos dois grupos e nem na comparação entre os grupos. Assim como Malik et al (2018) não encontraram redução de VCAM-1 e ICAM-1 em seu estudo, embora tenham realizado um ensaio clínico não randomizado com 20 homens com doença coronariana estável. Os participantes consumiram uma bebida contendo *Lactobacillus plantarum* 299v, na dose de  $2 \times 10^{10}$  UFC/dia por 6 semanas, sem intervenção dietética. Além das moléculas de adesão, foi realizada a avaliação da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial e os autores observaram aumento da vasodilatação após a suplementação com probióticos, embora não tenha havido perda de peso e melhora do perfil lipídico. Vale ressaltar que o estudo apresenta limitações, como a ausência de grupo controle (MALIK et al., 2018).

Enquanto Rezazadeh et al (2019) encontraram redução na concentração sérica de VCAM-1 em um ECR duplo-cego e controlado por placebo com 44 pacientes com síndrome metabólica, com média de idade de 44 anos, com média de IMC semelhante à

do presente estudo. Os indivíduos consumiram 300 g/dia de iogurte contendo *Lactobacillus acidophilus* La5 e *Bifidobacterium lactis* Bb12 por 8 semanas. Em relação à dose, de acordo com a análise microbiológica, as contagens médias de *Lactobacillus acidophilus* La5 e *Bifidobacterium lactis* Bb12 no iogurte probiótico foram de  $6,45 \times 10^6$  e  $4,94 \times 10^6$  UFC/g, respectivamente, no primeiro dia após a produção, que passou para  $2,30 \times 10^6$  e  $2 \times 10^6$  UFC/g, respectivamente, no dia 7. Ambas as bactérias mostraram uma taxa de sobrevivência constante durante o tempo de armazenamento de 7 dias a uma concentração média de  $4,41 \times 10^6$  e  $3,55 \times 10^6$  UFC/g, respectivamente (REZAZADEH et al., 2019).

Considerando as evidências disponíveis até o momento na literatura, destaca-se a heterogeneidade dos desenhos de estudo, principalmente no que se refere às populações avaliadas e à suplementação, com diferentes cepas, doses e veículos de administração, dificultando a comparação dos resultados. Mais ECRs controlados precisam ser realizados para confirmar ou refutar os achados experimentais que reportam melhora da função endotelial após intervenção com probióticos (TORAL et al., 2014; GÓMEZ-GUZMÁN et al., 2015; BATTSON et al., 2018a).

No presente estudo, também foi realizada a avaliação da reatividade microvascular cutânea. Após as 12 semanas de intervenção, foi observado durante o período de HRPO aumento significativo do pico de perfusão avaliado em unidade arbitrária de perfusão e em condutância vascular cutânea no grupo probióticos. Apesar de não ter havido diferença significativa quando comparado com o grupo controle. Vale ressaltar que a avaliação da reatividade microvascular cutânea leva em consideração fatores dependentes e independentes do endotélio.

Nos últimos anos, a microcirculação cutânea tem sido considerada um leito vascular de fácil acesso e potencialmente representativo para avaliar e compreender os mecanismos da função e disfunção microvascular. A disfunção vascular, incluindo a vasodilatação endotelial prejudicada, induzida por diferentes patologias, é evidente na circulação cutânea. Tem sido sugerido que a microcirculação cutânea pode refletir a disfunção vascular sistêmica generalizada em termos de magnitude e mecanismos subjacentes. O nível de fluxo sanguíneo cutâneo está sujeito a mecanismos sistêmicos, regionais, locais e celulares (por exemplo, atividade simpática, reflexos axonais locais, função endotelial, tom miogênico, respostas metabólicas). A via endotelial inclui a liberação de NO, prostaglandinas e fator hiperpolarizante derivado do endotélio, que atuam como componentes vasodilatadores (MAHÉ et al., 2012).

A maneira como os probióticos afetam o endotélio ainda não é totalmente compreendida. Evidências sugerem que os probióticos atuam melhorando a função da barreira intestinal (SZULIŃSKA et al., 2018a), contribuindo para diminuição da translocação de PAMPs e, conseqüentemente, redução da ativação do NFkB e produção de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão, dentre outros mediadores pró-inflamatórios e pro-aterogênicos (MA; LI, 2018; WITKOWSKI; WEEKS; HAZEN, 2020; GRILLS; SEIDLER; NEIL, 2021). A realização de mais estudos com utilização de métodos mais sensíveis para avaliar a função endotelial, como a dilatação mediada por fluxo, forneceria mais informações sobre os efeitos dos probióticos na função endotelial.

No que se refere aos parâmetros centrais, até onde se conhece, esse é o primeiro ensaio clínico que avalia o efeito de uma intervenção com probióticos sobre a PA central. Após a intervenção com múltiplas cepas de probióticos por 12 semanas, não foi observada redução significativa da PA aórtica. Considerando que índices hemodinâmicos centrais são preditores independentes de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade por todas as causas (ROMAN et al., 2007; MCENIERY et al., 2014; WILLIAMS et al., 2018; BARROSO et al., 2021), mais ensaios clínicos bem desenhados, com maior número de participantes e maior tempo de intervenção devem ser realizados para investigar o efeito dos probióticos na PA central.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os pontos fortes do presente trabalho incluem o desenho de estudo (ECR placebo controlado e duplo-cego), a suplementação com múltiplas cepas de probióticos e a avaliação ampla de parâmetros vasculares.

Dentre as limitações, a principal é o número pequeno de indivíduos incluídos. A principal razão para isso foi a pandemia de COVID-19 e a rigorosa seleção de critérios de elegibilidade. No entanto, os critérios aplicados permitiram selecionar um grupo homogêneo de indivíduos. Destacam-se também o tempo de intervenção que pode não ter sido suficiente para identificar mudança em algum desfecho e a ausência de avaliação da composição da microbiota intestinal. Por fim, o uso regular de medicações anti-hipertensivas mantém os indivíduos mais protegidos e pode ter atenuado alguns possíveis efeitos benéficos da suplementação de probióticos.

## **CONCLUSÃO**

No presente estudo, após o período 12 semanas de suplementação com múltiplas cepas de probióticos associada à restrição energética em indivíduos com hipertensão e sobrepeso ou obesidade, não foi encontrado efeito significativo sobre a adiposidade corporal, o perfil lipídico, a pressão arterial e a função vascular.

## REFERÊNCIAS

- ABBASALIZAD FARHANGI, M.; VAJDI, M. Gut microbiota-associated trimethylamine *N*-oxide and increased cardiometabolic risk in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrition Reviews*, v. 79, n. 9, p. 1022–1042, 9 ago. 2021.
- ADAK, A.; KHAN, M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 76, n. 3, p. 473–493, 13 fev. 2019.
- AGERHOLM-LARSEN, L. et al. *Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[www.nature.com/ejcn](http://www.nature.com/ejcn)>.
- AGUS, A.; CLÉMENT, K.; SOKOL, H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, v. 70, n. 6, p. 1174–1182, jun. 2021.
- AHN, S. B. et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.
- AIHARA, K. et al. Effect of Powdered Fermented Milk with *Lactobacillus helveticus* on Subjects with High-Normal Blood Pressure or Mild Hypertension. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 24, n. 4, p. 257–265, ago. 2005.
- EVERY, E. G. et al. The Gut Microbiome in Hypertension. *Circulation Research*, v. 128, n. 7, p. 934–950, 2 abr. 2021.
- BANACH, K.; GLIBOWSKI, P.; JEDUT, P. The effect of probiotic Yogurt containing lactobacillus acidophilus LA-5 and bifidobacterium lactis BB-12 on selected anthropometric parameters in obese individuals on an energy-restricted diet: A randomized, controlled trial. *Applied Sciences (Switzerland)*, v. 10, n. 17, 1 set. 2020.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BATTSON, M. L. et al. Suppression of gut dysbiosis reverses Western diet-induced vascular dysfunction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 314, n. 5, p. E468–E477, 1 maio 2018a.
- BATTSON, M. L. et al. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 56, p. 1–15, jun. 2018b.
- BEN-SHLOMO, Y. et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 63, n. 7, p. 636–646, fev. 2014.
- BERGMAN, R. N. et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity*, v. 19, n. 5, p. 1083–1089, maio 2011.

BERNINI, L. J. et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*, v. 32, n. 6, p. 716–719, 1 jun. 2016.

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

BOUTOUYRIE, P. et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circulation Research*, v. 128, n. 7, p. 864–886, 2 abr. 2021.

BRAHE, L. K. et al. Dietary modulation of the gut microbiota – a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *British Journal of Nutrition*, v. 114, n. 3, p. 406–417, 14 ago. 2015.

BRASIL. *Vigitel Brasil 2021 : 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 em 2021*. [s.l.: s.n.]

BRUNT, V. E. et al. Trimethylamine-N-Oxide Promotes Age-Related Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mice and Healthy Humans. *Hypertension*, v. 76, n. 1, p. 101–112, jul. 2020.

CANI, P. D. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761–1772, 1 jul. 2007.

CANYELLES, M. et al. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 3, p. 1940, 18 jan. 2023.

CAO, C. et al. Regular Coffee Consumption Is Associated with Lower Regional Adiposity Measured by DXA among US Women. *The Journal of Nutrition*, v. 150, n. 7, p. 1909–1915, jul. 2020.

CARTER, B. L. et al. The Potency of Team-Based Care Interventions for Hypertension. *Archives of Internal Medicine*, v. 169, n. 19, 26 out. 2009.

CHEN, G. et al. Association of Trimethylamine-N-Oxide Levels with Risk of Cardiovascular Disease and Mortality among Elderly Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Medicine*, v. 12, n. 2, p. 39–54, 2022.

CHI, C. et al. Effects of Probiotics on Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, v. 22, n. 5, p. 33, 21 maio 2020.

CHO, Y. A.; KIM, J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations. *Medicine*, v. 94, n. 43, p. e1714, out. 2015.

CICALESE, S. M. et al. Vascular Stress Signaling in Hypertension. *Circulation Research*, v. 128, n. 7, p. 969–992, 2 abr. 2021.

CICERO, A. F. G. et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*, v. 5, p. 965–1005, 2017.

CRISTOFORI, F. et al. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 26 fev. 2021.

CROVESY, L.; EL-BACHA, T.; ROSADO, E. L. Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: A double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity. *Food and Function*, v. 12, n. 5, p. 2161–2170, 7 mar. 2021.

CULPEPPER, T. et al. Three probiotic strains exert different effects on plasma bile acid profiles in healthy obese adults: randomised, double-blind placebo-controlled crossover study. *Beneficial Microbes*, v. 10, n. 5, p. 497–509, 28 maio 2019.

DÉCHELOTTE, P. et al. The probiotic strain h. Alvei ha4597® improves weight loss in overweight subjects under moderate hypocaloric diet: A proof-of-concept, multicenter randomized, double-blind placebo-controlled study. *Nutrients*, v. 13, n. 6, 1 jun. 2021.

DEL CHIERICO, F. et al. Gut Microbiota Markers in Obese Adolescent and Adult Patients: Age-Dependent Differential Patterns. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, 5 jun. 2018.

DIXON, A. et al. Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, v. 22, n. 9, p. 74, 29 set. 2020.

FOROUZANFAR, M. H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, v. 388, n. 10053, p. 1659–1724, out. 2016.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, v. 18, n. 6, p. 499–502, jun. 1972.

FU, Q. et al. Coronary Plaque Characterization Assessed by Optical Coherence Tomography and Plasma Trimethylamine-N-oxide Levels in Patients With Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*, v. 118, n. 9, p. 1311–1315, nov. 2016.

FUENTES, M. C. et al. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *British Journal of Nutrition*, v. 109, n. 10, p. 1866–1872, 28 maio 2013.

FURNESS, J. B. et al. The gut as a sensory organ. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 10, n. 12, p. 729–740, 24 dez. 2013.

- GALLO, G.; VOLPE, M.; SAVOIA, C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine*, v. 8, 20 jan. 2022.
- GE, X. et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose–Response Meta-analysis. *Advances in Nutrition*, v. 11, n. 1, p. 66–76, jan. 2020.
- GOMES, A. C. et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity*, v. 25, n. 1, p. 30–38, 1 jan. 2017.
- GÓMEZ-GUZMÁN, M. et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 59, n. 11, p. 2326–2336, 2 nov. 2015.
- GOODRICH, J. K. et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell*, v. 159, n. 4, p. 789–799, nov. 2014.
- GRYLLS, A.; SEIDLER, K.; NEIL, J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 137, p. 111334, maio 2021.
- GUARNER, F. et al. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. [s.l.: s.n.]
- GUASTI, L. et al. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, v. 16, n. 1, p. 201–207, 10 jan. 2021.
- GUEDES, M. R. et al. Randomized controlled trials reporting the effects of probiotics in individuals with overweight and obesity: A critical review of the interventions and body adiposity parameters. *Clinical Nutrition*, v. 42, n. 6, p. 835–847, jun. 2023.
- HAIPOOR, S. et al. The effect of yogurt co-fortified with probiotic and vitamin D on lipid profile, anthropometric indices and serum 25-hydroxi vitamin D in obese adult: A Double-Blind Randomized- Controlled Trial. *Food Science and Nutrition*, v. 9, n. 1, p. 303–312, 1 jan. 2021.
- HALL, J. E. et al. Obesity-Induced Hypertension. *Circulation Research*, v. 116, n. 6, p. 991–1006, 13 mar. 2015.
- HALL, J. E. et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, n. 6, p. 367–385, 23 jun. 2019.
- HALL, J. E. et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovascular Research*, v. 117, n. 8, p. 1859–1876, 7 jul. 2021.
- HARRISON, D. G.; COFFMAN, T. M.; WILCOX, C. S. Pathophysiology of Hypertension. *Circulation Research*, v. 128, n. 7, p. 847–863, 2 abr. 2021.
- HE, J.; ZHANG, F.; HAN, Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Medicine*, v. 96, n. 51, p. e9166, dez. 2017.

HEALTH CANADA. *Accepted Claims about the Nature of Probiotic Microorganisms in Food*.

HEIANZA, Y. et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 7, jul. 2017.

HENDIJANI, F.; AKBARI, V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, v. 37, n. 2, p. 532–541, abr. 2018.

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

HIGASHIKAWA, F. et al. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 70, n. 5, p. 582–587, 1 maio 2016.

HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 11, n. 8, p. 506–514, 10 ago. 2014.

HILLS, R. et al. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, v. 11, n. 7, p. 1613, 16 jul. 2019.

HUANG, Y. et al. *Lactobacillus plantarum* strains as potential probiotic cultures with cholesterol-lowering activity. *Journal of Dairy Science*, v. 96, n. 5, p. 2746–2753, maio 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 102, n. 11, p. 1621–1630, nov. 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil*. [s.l.: s.n.]

ISHIMWE, N. et al. The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 59, n. 1, p. 94–105, 2 jan. 2015.

IVEY, K. L. et al. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 25, n. 1, p. 46–51, jan. 2015.

JIE, Z. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications*, v. 8, n. 1, p. 845, 10 out. 2017.

JOHN, G. K. et al. *Dietary alteration of the gut microbiome and its impact on weight and fat mass: A systematic review and meta-analysis* GenesMDPI AG, , 16 mar. 2018. .

JONSSON, A. L.; BÄCKHED, F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, v. 14, n. 2, p. 79–87, 1 fev. 2017.

- KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 64, n. 6, p. 636–643, jun. 2010.
- KANNEL, W. B. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up Experience. *Annals of Internal Medicine*, v. 55, n. 1, p. 33, 1 jul. 1961.
- KASPRZAK-DROZD, K. et al. Beneficial Effects of Phenolic Compounds on Gut Microbiota and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 7, p. 3715, 2 abr. 2021.
- KHALESI, S. et al. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, v. 64, n. 4, p. 897–903, 2014.
- KIM, J. et al. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Medicinal Food*, v. 21, n. 5, p. 454–461, 1 maio 2018.
- KIM, K.-A. et al. High Fat Diet-Induced Gut Microbiota Exacerbates Inflammation and Obesity in Mice via the TLR4 Signaling Pathway. *PLoS ONE*, v. 7, n. 10, p. e47713, 16 out. 2012.
- KIM, M. et al. Effects of weight loss using supplementation with: *Lactobacillus* strains on body fat and medium-chain acylcarnitines in overweight individuals. Em: Food and Function, 1, *Anais...Royal Society of Chemistry*, 1 jan. 2017.
- KOBYLIAK, N. et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, v. 12, n. 5, p. 617–624, 1 set. 2018.
- KOENEN, M. et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation Research*, v. 128, n. 7, p. 951–968, 2 abr. 2021.
- KOETH, R. A. et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, v. 19, n. 5, p. 576–585, 7 maio 2013.
- KRUMBECK, J. A. et al. Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome*, v. 6, n. 1, 28 jun. 2018.
- KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clinical Nutrition*, v. 23, n. 5, p. 1226–1243, 2004.
- LEBER, B. et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: An open label, randomized pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 66, n. 10, p. 1110–1115, out. 2012.
- LEE, M.; CHANG, E. B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*, v. 160, n. 2, p. 524–537, jan. 2021.

- LEWIS-MIKHAEL, A.-M.; DAVOODVANDI, A.; JAFARNEJAD, S. Effect of *Lactobacillus plantarum* containing probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, v. 153, p. 104663, mar. 2020.
- LI, D. et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine-N-oxide and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 116, n. 1, p. 230–243, jul. 2022a.
- LI, Z. et al. The Effects of Oral Probiotic Supplementation in Postmenopausal Women with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 28 dez. 2022b.
- LIM, S. et al. Effect of *Lactobacillus sakei*, a Probiotic Derived from Kimchi, on Body Fat in Koreans with Obesity: A Randomized Controlled Study. *Endocrinology and Metabolism*, v. 35, n. 2, p. 425–434, 30 jun. 2020.
- LOUCA, P. et al. Gut microbiome diversity and composition is associated with hypertension in women. *Journal of Hypertension*, v. 39, n. 9, p. 1810–1816, set. 2021.
- MA, J.; LI, H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, 25 set. 2018.
- MADJD, A. et al. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 103, n. 2, p. 323–329, 1 fev. 2016.
- MAHÉ, G. et al. Assessment of Skin Microvascular Function and Dysfunction With Laser Speckle Contrast Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 5, n. 1, p. 155–163, jan. 2012. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.111.970418>>.
- MAJEWSKA, K. et al. The Multispecies Probiotic Effectively Reduces Homocysteine Concentration in Obese Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 4, p. 998, 2 abr. 2020.
- MALIK, M. et al. *Lactobacillus plantarum* 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation Research*, v. 123, n. 9, p. 1091–1102, 12 out. 2018.
- MANCIA, G. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*, 21 jun. 2023.
- MARCO, M. L. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, n. 3, p. 196–208, 4 mar. 2021.
- MARTINEZ, K. B.; LEONE, V.; CHANG, E. B. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*, v. 8, n. 2, p. 130–142, 4 mar. 2017.

- MASENGA, S. K. et al. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *Journal of Human Hypertension*, v. 36, n. 11, p. 952–959, 25 nov. 2022.
- MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estudo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.
- MATTACE-RASO, F. U. S. et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *Circulation*, v. 113, n. 5, p. 657–663, 7 fev. 2006.
- MAYTA-TOVALINO, F. et al. Effects of Probiotics on Intermediate Cardiovascular Outcomes in Patients with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 7, p. 2554, 28 mar. 2023.
- MCENIERY, C. M. et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *European Heart Journal*, v. 35, n. 26, p. 1719–1725, 7 jul. 2014.
- MENNI, C. et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. *European Heart Journal*, v. 39, n. 25, p. 2390a–2397a, 2018.
- MICHAEL, D. R. et al. A randomised controlled study shows supplementation of overweight and obese adults with lactobacilli and bifidobacteria reduces bodyweight and improves well-being. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.
- MICLOTTE, L.; VAN DE WIELE, T. Food processing, gut microbiota and the globesity problem. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 60, n. 11, p. 1769–1782, 16 jun. 2020.
- MINAMI, J. et al. Effects of <i>Bifidobacterium breve</i> B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, v. 37, n. 3, p. 67–75, 2018. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/bmfh/37/3/37\\_18-001/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bmfh/37/3/37_18-001/_article)>.
- MINAMI, J. I. et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomised controlled trial. *Journal of Nutritional Science*, v. 4, 22 jan. 2015.
- MINISTERO DELLA SALUTE. DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE E LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E LA NUTRIZIONE-UFFICIO 4 GUIDELINES ON PROBIOTICS AND PREBIOTICS Revised in March 2018. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1016\\_ulterioriallegati\\_ulterioreall egato\\_0\\_alleg.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_ulterioriallegati_ulterioreall egato_0_alleg.pdf)>. Acesso em: 12 set. 2023.
- MURALITHARAN, R. R. et al. Microbial Peer Pressure. *Hypertension*, v. 76, n. 6, p. 1674–1687, dez. 2020.
- MUSCOGIURI, G. et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International Journal of Obesity Supplements*, v. 9, n. 1, p. 10–19, 12 abr. 2019.
- NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis

- of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet (London, England)*, v. 398, n. 10304, p. 957–980, 11 set. 2021.
- NESCI, A. et al. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 10, p. 9087, 22 maio 2023.
- OPARIL, S. et al. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 18014, 22 mar. 2018.
- PARK, S.; BAE, J. H. Probiotics for weight loss: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*, v. 35, n. 7, p. 566–575, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2015.05.008>>.
- PASTORI, D. et al. Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 6, 6 nov. 2017.
- PAUCA, A. L.; O'ROURKE, M. F.; KON, N. D. Prospective Evaluation of a Method for Estimating Ascending Aortic Pressure From the Radial Artery Pressure Waveform. *Hypertension*, v. 38, n. 4, p. 932–937, out. 2001.
- PEDRET, A. et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *International Journal of Obesity*, v. 43, n. 9, p. 1863–1868, 1 set. 2019.
- PEREIRA, D. I. A.; GIBSON, G. R. Effects of Consumption of Probiotics and Prebiotics on Serum Lipid Levels in Humans. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, v. 37, n. 4, p. 259–281, 29 jan. 2002.
- PERNA, S. et al. Is Probiotic Supplementation Useful for the Management of Body Weight and Other Anthropometric Measures in Adults Affected by Overweight and Obesity with Metabolic Related Diseases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 666, 19 fev. 2021.
- PHILIPPI, S. *Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional*. 3. ed. Barueri: Editora Manole, 2012.
- PINHEIRO, A. et al. *Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras*. 5. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
- PLAZA-DIAZ, J. et al. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, v. 10, p. S49–S66, jan. 2019.
- PONTES, K. S. da S. et al. Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 8, p. 4915–4931, 1 ago. 2021.
- POTTHOFF, S. A.; VONEND, O. Multidisciplinary Approach in the Treatment of Resistant Hypertension. *Current Hypertension Reports*, v. 19, n. 1, p. 9, 9 jan. 2017.

- POURRAJAB, B. et al. The impact of probiotic yogurt consumption on lipid profiles in subjects with mild to moderate hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 30, n. 1, p. 11–22, jan. 2020.
- PRAŽNIKAR, Z. J. et al. Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *Journal of Dairy Science*, v. 103, n. 5, p. 3961–3970, 1 maio 2020.
- QIU, X. et al. Effects of Lactobacillus supplementation on glycemic and lipid indices in overweight or obese adults: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, v. 41, n. 8, p. 1787–1797, ago. 2022.
- RAHAYU, E. S. et al. Effect of probiotic Lactobacillus plantarum Dad-13 powder consumption on the gut microbiota and intestinal health of overweight adults. *World Journal of Gastroenterology*, v. 126, n. 1, p. 107–128, 1 jan. 2021.
- RATNA SUDHA, M. et al. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: A 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes*, v. 10, n. 8, p. 855–866, 2019.
- RAYGAN, F. et al. The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease IRCT2017082733941N5 IRCT. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13098-018-0353-2>>.
- REZAZADEH, L. et al. Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*, v. 62, p. 162–168, jun. 2019.
- ROBLES-VERA, I. et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Current Hypertension Reports*, v. 19, n. 4, p. 26, 17 abr. 2017.
- ROMAN, M. J. et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. *Hypertension*, v. 50, n. 1, p. 197–203, jul. 2007.
- ROTH, G. A. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, dez. 2020.
- SANMIGUEL, C.; GUPTA, A.; MAYER, E. A. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Current Obesity Reports*, v. 4, n. 2, p. 250–261, 9 jun. 2015.
- SANTISTEBAN, M. M. et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circulation Research*, v. 120, n. 2, p. 312–323, 20 jan. 2017.
- SCHIATTARELLA, G. G. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal*, v. 38, n. 39, p. 2948–2956, 14 out. 2017.
- SCHULTZ, M. G. et al. Validation Study to Determine the Accuracy of Central Blood Pressure Measurement Using the Sphygmocor Xcel Cuff Device. *Hypertension*, v. 76, n. 1, p. 244–250, jul. 2020.

SHARAFEDTINOV, K. K. et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients - a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutrition Journal*, v. 12, n. 1, p. 138, 12 dez. 2013. Disponível em: <Nutrition Journal>.

SHIMIZU, M. et al. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLOS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0139795, 16 out. 2015.

SINGH, R. K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, v. 15, n. 1, p. 73, 8 dez. 2017.

SKRYPNIK, K. et al. The effect of multistrain probiotic supplementation in two doses on iron metabolism in obese postmenopausal women: a randomized trial. *Food & Function*, v. 10, n. 8, p. 5228–5238, 2019. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C9FO01006H>>.

STENMAN, L. K. et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults—Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine*, v. 13, p. 190–200, 1 nov. 2016.

STEPHENS, R. W.; ARHIRE, L.; COVASA, M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. *Obesity*, v. 26, n. 5, p. 801–809, 24 maio 2018.

SUEZ, J. et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, v. 25, n. 5, p. 716–729, 6 maio 2019.

SUN, J.; BUYS, N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*, v. 47, n. 6, p. 430–440, 2015.

SUN, S. et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*, v. 73, n. 5, p. 998–1006, maio 2019.

SUZUMURA, E. A. et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutrition Reviews*, v. 77, n. 6, p. 430–450, 1 jun. 2019.

SZULIŃSKA, M. et al. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, v. 10, n. 6, p. 773, 15 jun. 2018a.

SZULIŃSKA, M. et al. Multispecies Probiotic Supplementation Favorably Affects Vascular Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women—A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study. *Nutrients*, v. 10, n. 11, p. 1672, 5 nov. 2018b.

TAKAHASHI, S. et al. *Effect of Bifidobacterium animalis ssp. lactis GCL2505 on visceral fat accumulation in healthy Japanese adults: a randomized controlled trial.* [s.l: s.n.].

TANG, W. H. W. et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 17, p. 1575–1584, 25 abr. 2013.

TANG, W. H. W.; KITAI, T.; HAZEN, S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, v. 120, n. 7, p. 1183–1196, 31 mar. 2017.

TORAL, M. et al. The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice. *Clinical Science*, v. 127, n. 1, p. 33–45, 1 jul. 2014.

TREMAROLI, V.; BÄCKHED, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, v. 489, n. 7415, p. 242–249, 12 set. 2012.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, v. 444, n. 7122, p. 1027–1031, dez. 2006.

UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, jun. 2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO*. [s.l.: s.n.]

VAN SON, J. et al. The Role of the Gut Microbiota in the Gut–Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 6, p. 2993, 15 mar. 2021.

VISSEREN, F. L. J. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 29, n. 1, p. 5–115, 19 fev. 2022.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 55, n. 13, p. 1318–1327, mar. 2010.

WANG, Z. Bin et al. *The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* Hindawi Limited, , 2019. .

WANG, L. et al. The effects of probiotics on total cholesterol. *Medicine*, v. 97, n. 5, p. e9679, fev. 2018. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201802020-00008>>.

WANG, Z. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, v. 472, n. 7341, p. 57–63, 6 abr. 2011.

WEERSMA, R. K.; ZHERNAKOVA, A.; FU, J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, v. 69, n. 8, p. 1510–1519, ago. 2020.

WICIŃSKI, M. et al. Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans—A Review of Clinical Trials. *Microorganisms*, v. 8, n. 8, p. 1148, 29 jul. 2020.

WIEDERMANN, C. J. et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 34, n. 7, p. 1975–1981, dez. 1999.

WILKINS, A. T.; REIMER, R. A. Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. *Microorganisms*, v. 9, n. 2, p. 413, 17 fev. 2021.

WILLIAMS, B. et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Pressure*, v. 27, n. 6, p. 314–340, 2 nov. 2018.

WITKOWSKI, M.; WEEKS, T. L.; HAZEN, S. L. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, v. 127, n. 4, p. 553–570, 31 jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANISATION. WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8–11 December 2008. n. December, p. 8–11, 2008. Disponível em: <<http://www.who.int>>.

YAN, S. et al. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis. *Food & Function*, v. 10, n. 3, p. 1747–1759, 2019. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C8FO02163E>>.

YANG, F. et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 130, p. 110503, out. 2020.

YANG, T. et al. Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension*, v. 65, n. 6, p. 1331–1340, jun. 2015.

ZAREZADEH, M. et al. Effects of probiotics supplementation on blood pressure: An umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 33, n. 2, p. 275–286, fev. 2023.

ZARRATI, M. et al. Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium BB12, and Lactobacillus casei DN001 modulate gene expression of subset specific transcription factors and cytokines in peripheral blood mononuclear cells of obese and overweight people. *BioFactors*, v. 39, n. 6, p. 633–643, nov. 2013.

ZARRATI, M. et al. Effects of Probiotic Yogurt on Fat Distribution and Gene Expression of Proinflammatory Factors in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Overweight and Obese People with or without Weight-Loss Diet. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 33, n. 6, p. 417–425, 2 nov. 2014.

ZARRATI, M. et al. Effects of Probiotic Yogurt on Serum Omentin-1, Adropin, and Nesfatin-1 Concentrations in Overweight and Obese Participants Under Low-Calorie Diet. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, v. 11, n. 4, p. 1202–1209, 1 dez. 2019.

ZHAO, T. et al. Long-term use of probiotics for the management of office and ambulatory blood pressure: A systematic review and <scp>meta-analysis</scp> of randomized, controlled trials. *Food Science & Nutrition*, v. 11, n. 1, p. 101–113, 20 jan. 2023.

ZHERNAKOVA, A. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, v. 352, n. 6285, p. 565–569, 29 abr. 2016.

ZHOU, J. et al. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, v. 12, n. 1, p. 76, 16 dez. 2013.

ZHU, W. et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, v. 165, n. 1, p. 111–124, mar. 2016.

ZHU, W. et al. Gut Microbe-Generated Trimethylamine *N*-Oxide From Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circulation*, v. 135, n. 17, p. 1671–1673, 25 abr. 2017.

ZUBCEVIC, J. et al. Impaired Autonomic Nervous System-Microbiome Circuit in Hypertension. *Circulation Research*, v. 125, n. 1, p. 104–116, 21 jun. 2019.

## APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Projeto:** Efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, resistência à insulina, perfil lipídico e pressão arterial em hipertensos obesos submetidos à restrição energética.

**Instituição:** Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Local:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Endereço:** Av. 28 de Setembro, 87 – 3<sup>o</sup> andar – sala 361; 363 e 367. Vila Isabel. CEP 20.551-030. **Tel** (21) 2334-2063

**Pesquisadores:** Marcella Rodrigues Guedes, Karine Scanci da Silva Pontes, Débora Cristina Torres Valença, Márcia Regina Simas Torres Klein, Mario Fritsch Toros Neves

**Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto:** (21) 2868-8253

O Sr (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa científica. Este trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de probióticos (microorganismos vivos) sobre gordura corporal, o controle da glicose e das gorduras no sangue, pressão arterial e função dos vasos em pacientes com pressão alta e obesos durante dieta para perda de peso. O presente estudo será realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, na Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Você receberá e precisará ingerir diariamente durante 12 semanas uma cápsula que será fornecida pelos pesquisadores. Essa cápsula poderá conter ou não os probióticos. Durante essas 12 semanas você deverá seguir uma dieta visando a perda de peso. Esta dieta será elaborada por uma nutricionista e você precisará comparecer a 3 visitas no Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Os exames realizados serão os seguintes: avaliação do peso e circunferências corporais, da gordura corporal e de ingestão alimentar; coleta de sangue e de fezes; avaliação da pressão arterial e da função dos vasos. Para participar deste estudo você não precisará ficar internado (a) para realização desses procedimentos. Os exames que serão realizados não apresentam risco a você, sendo que a coleta do sangue será realizada com material descartável e acompanhada pelo pesquisador responsável. O benefício do estudo será identificar se a suplementação de probióticos ajuda na perda de peso, na melhora da glicose e gordura no sangue, além da pressão arterial e da função dos vasos.

A sua participação é voluntária, sendo livre para interrompê-la a qualquer momento sem prejuízos ao seu cuidado. Você receberá todos os esclarecimentos necessários sobre este estudo antes e durante a pesquisa. O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como sua identidade não será revelada. As informações sobre os resultados de todos os exames realizados e os mesmos serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas, estando os registros disponíveis para uso da pesquisa.

Declaro que li e entendi o que me foi explicado.

		/ /	
Nome do paciente	Assinatura	Data	

		/ /	
Nome do pesquisador	Assinatura	Data	

## ANEXO A - Aprovação Comitê de Ética do HUPE



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeitos da suplementação de probióticos sobre a adiposidade corporal, resistência à insulina, perfil lipídico e pressão arterial em hipertensos obesos submetidos à restrição energética

**Pesquisador:** Marcella Rodrigues Guedes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 02752118.0.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.063.352

**Apresentação do Projeto:**

**Introdução:** Estudos experimentais sugerem que alterações na microbiota intestinal estão associadas com a presença de obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e elevação da pressão arterial. Estudos de intervenção têm avaliado os efeitos da modulação da microbiota intestinal através da suplementação de probióticos em indivíduos obesos e/ou com alterações metabólicas. No entanto, devido à ampla heterogeneidade dos ensaios clínicos ainda não há consistência nos resultados. Até o momento poucos estudos avaliaram os efeitos dos probióticos em hipertensos obesos submetidos à restrição calórica e nenhum ensaio clínico avaliou o efeito sobre a função vascular. **Objetivos:** Avaliar em hipertensos obesos, submetidos a restrição energética, os efeitos da suplementação de um suco de maçã enriquecido com probióticos (*Lactobacillus acidophilus*) sobre a adiposidade corporal, resistência à insulina, perfil lipídico, biomarcadores inflamatórios, pressão arterial (PA), função vascular e composição da microbiota intestinal. **Metodos:** Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego com 50 pacientes de ambos os sexos, obesos com índice de massa corporal (IMC) 30,0 e < 40,0 kg/m<sup>2</sup>, com diagnóstico de hipertensão em tratamento regular

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Terreo

Bairro: Via Isabel

CEP: 20.561-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2968-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

## ANEXO B - Questionário IPAQ


**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –  
VERSÃO CURTA -**

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade : \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

**CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL- CELAFISCS -  
 INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL  
 Tel-Fax: - 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br  
 Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se**



## Research Article

## Rationale and Design of a Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effects of Probiotics during Energy Restriction on Blood Pressure, Body Composition, Metabolic Profile and Vascular Function in Obese Hypertensive Individuals

Marcella Rodrigues Guedes<sup>1</sup>, Karine Scanci da Silva Pontes<sup>1</sup>, Débora Cristina Torres Valença<sup>1</sup>, Wille Olgman<sup>2</sup>, Mario Fritsch Neves<sup>3</sup>, Márcia Regina Simas Torres Klein<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Discipline of Clinical and Experimental Pathophysiology, State University of Rio de Janeiro, Avenida Vinte e Otto de Setembro, 77 - rooms 361 and 363, Via Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Avenida Vinte e Otto de Setembro, Via Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>3</sup>Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro, Avenida Vinte e Otto de Setembro, 87 - rooms 361 and 363, Via Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article History

Received 30 December 2019  
Accepted 21 April 2020

## Keywords

Hypertension  
obesity  
probiotics  
metabolic profile  
vascular function

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypertension often clusters with other cardiovascular risk factors such as obesity, dyslipidemia and glucose intolerance. Weight loss can decrease Blood Pressure (BP) and improve cardiometabolic abnormalities. There is evidence that hypertension and obesity are associated with alterations in gut microbiome. Recent studies evaluating the effects of probiotics on BP, body weight, metabolic profile, inflammatory biomarkers, endothelial function and arterial stiffness found inconsistent results, probably due to the wide heterogeneity in trials design. To date, it is not known if probiotics can potentiate the effects of energy restriction in individuals with increased risk of metabolic, inflammatory and vascular abnormalities such as individuals presenting hypertension and obesity.

**Objective:** To evaluate the effects of probiotics during energy restriction on BP, body adiposity (total, central and visceral), insulin resistance, lipid profile, microvascular reactivity and arterial stiffness in obese hypertensive subjects.

**Methods:** This 12-week randomized, double-blind, controlled clinical trial with obese hypertensive adults, instructed to follow an energy-reduced diet (~800 Kcal/day) will be conducted at State University of Rio de Janeiro, Brazil. Probiotics and control groups will take one capsule/day containing nine freeze-dried probiotic strains and cellulose, respectively. At baseline and at the end of the study, participants will undergo nutritional, laboratory, BP and vascular evaluation. Nutritional assessment will include bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry. Laboratory parameters will include glucose, insulin, lipid profile, C-reactive protein, adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and lipopolysaccharide. Post-occlusive microvascular reactivity will be evaluated by laser speckle contrast imaging and oscillometric pulse wave analysis by Mobil-O-Graph.

© 2020 Association for Research into Arterial Structure and Physiology. Publishing services by Atlantis Press International B.V. This is an open access article distributed under the CC BY-NC 4.0 license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## 1. INTRODUCTION

Cardiovascular Diseases (CVDs) continue to be the leading cause of global mortality [1]. Hypertension affects almost one third of a adult population [2] and is a major risk factor for almost all CVDs [3], being an important cause of death and disability-adjusted life years worldwide [1,4]. Data from observational studies have already demonstrated a strong linear positive association between Blood Pressure (BP) and CVDs [3,5].

\*Corresponding author. Email: [marcristmas@gmail.com](mailto:marcristmas@gmail.com)

Peer review under responsibility of the Association for Research into Arterial Structure and Physiology

Data availability statement: Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analyzed in this study.

Hypertension often clusters with other CVDs risk factors such as overweight/obesity, dyslipidemia and glucose intolerance [6,7]. The relationship between hypertension and other CVDs risk factors is complex [6]. A nearly linear relationship exists between BP and indices of obesity. Excessive weight gain, especially when associated with visceral obesity, raises BP and is the most important known risk factor for primary (essential) hypertension [8]. The mechanisms of obesity-induced hypertension have not been fully elucidated. However, several consequences of obesity may interact synergistically with hypertension favoring CVDs. These consequences include increased activity of sympathetic nervous system and of renin-angiotensin system, metabolic abnormalities (dyslipidemia and insulin resistance), inflammation, lipotoxicity, endothelial dysfunction and arterial stiffness [8-11].

## ANEXO D - Artigo publicado 2

Clinical Nutrition 40 (2021) 495–498



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

## Meta-analyses

## Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



Karine Scanci da Silva Pontes <sup>a</sup>, Marcella Rodrigues Guedes <sup>a</sup>, Michelle Rabello da Cunha <sup>b</sup>,  
 Samanta de Souza Mattos <sup>b</sup>, Maria Inês Barreto Silva <sup>c,d</sup>, Mario Fritsch Neves <sup>b</sup>,  
 Bianca Cristina Antunes Alves Marques <sup>b,e</sup>, Márcia Regina Simas Torres Klein <sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Post-Graduation Program in Clinical and Experimental Pathophysiology, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Av. Professor Manuel de Abreu, 444, Têxteo – Rio de Janeiro, RJ, 20550-170, Brazil

<sup>b</sup> Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Av. Vinte e Nove de Setembro, 77 Sala 329, Rio de Janeiro, RJ, 20551-030, Brazil

<sup>c</sup> Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524 – Pavilhão João Lyra Filho, 12<sup>o</sup> Andar, Bloco D, Rio de Janeiro, RJ, 20559-900, Brazil

<sup>d</sup> Department of Applied Nutrition, Nutrition School, Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Av. Pasteur, 296, Botafogo, 3<sup>o</sup> Andar, Rio de Janeiro, RJ, 22290-250, Brazil

<sup>e</sup> Department of Nutrition and Dietetics, National Cancer Institute (INCA), Av. Afonso de Porto, 831, Rio de Janeiro, RJ, 20081-250, Brazil

## ARTICLE INFO

Article history:  
 Received 21 April 2021  
 Accepted 23 June 2021

Keywords:  
 Probiotics  
 Microbiota  
 Obesity  
 Overweight  
 Adiposity  
 Cardiovascular diseases

## SUMMARY

**Background & aims:** Evidence suggests that gut microbiota is a potential factor in the pathophysiology of both obesity and related metabolic disorders. While individual randomized controlled trials (RCTs) have evaluated the effects of probiotics on adiposity and cardiovascular disease (CVD) risk factors in subjects with overweight and obesity, the results are inconsistent. Thus, this systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the effects of probiotic supplementation on body weight, body adiposity and CVD risk markers in overweight and obese subjects.

**Methods:** A systematic search for RCTs published up to December 2020 was conducted in MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Scopus and LILACS. Meta-analysis using a random-effects model was chosen to analyze the impact of combined trials.

**Results:** Twenty-six RCTs (n = 1720) were included. Data pooling showed a significant effect of probiotics in reducing body weight (MD: -0.70 kg; 95%CI: -1.04, -0.35 kg; P < 0.0001), body mass index (BMI) (MD: -0.24 kg/m<sup>2</sup>; 95%CI: -0.35, -0.12 kg/m<sup>2</sup>; P = 0.0001), waist circumference (WC) (MD: -1.13 cm; 95%CI: -1.54, -0.73 cm; P < 0.0001), fat mass (MD: -0.71 kg; 95%CI: -1.10, -0.32 kg; P = 0.0004), tumor necrosis factor-α (MD: -0.16 pg/ml; 95%CI: -0.24, -0.08 pg/ml; P = 0.0001) insulin (MD: -0.85 mU/ml; 95%CI: -1.50, -0.21 mU/ml; P = 0.010), total cholesterol (MD: -0.16 mmol/l; 95%CI: -0.26, -0.05 mmol/l; P = 0.003) and LDL (MD: -0.09 mmol/l; 95%CI: -0.16, -0.03 mmol/l; P = 0.006) compared with control groups. There was a significant decrease in body weight, BMI and WC in studies using both single and multi-bacterial species. Decreases in body adiposity parameters were only observed in studies using a probiotic dose of ≥ 10<sup>11</sup> CFU and for ≥ 8 weeks duration.

**Conclusions:** The present meta-analysis suggests that probiotics consumption may be helpful for improving body weight, body adiposity and some CVD risk markers in individuals with overweight and obesity. The review was registered on PROSPERO (International prospective register of systematic reviews); CRD42020183136.

© 2021 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

\* Corresponding author. Av. 28 de Setembro, 87 – salas 361 and 361, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Postal Code: 20551-030, Brazil. Fax: +55 21 2334 2063.

E-mail addresses: [karinescanci@gmail.com](mailto:karinescanci@gmail.com) (K.S.S. Pontes), [marcella.g@hotmail.com](mailto:marcella.g@hotmail.com) (M.R. Guedes), [nutr.michellec@gmail.com](mailto:nutr.michellec@gmail.com) (M.R. Cunha), [samantasmattos@gmail.com](mailto:samantasmattos@gmail.com) (S.S. Mattos), [inesbarreto26@gmail.com](mailto:inesbarreto26@gmail.com) (M.I. Barreto Silva), [mariofneves@gmail.com](mailto:mariofneves@gmail.com) (M.F. Neves), [biancanutric@gmail.com](mailto:biancanutric@gmail.com) (B.C.A.A. Marques), [marciarimas@gmail.com](mailto:marciarimas@gmail.com) (M.R.S.T. Klein).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.023>

0261-5614/© 2021 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

## ANEXO E - Artigo publicado 3



## Narrative Review

## Randomized controlled trials reporting the effects of probiotics in individuals with overweight and obesity: A critical review of the interventions and body adiposity parameters

Marcella Rodrigues Guedes <sup>a</sup>, Karine Scanci da Silva Pontes <sup>a</sup>, Maria Inês Barreto Silva <sup>b,c</sup>, Mario Fritsch Neves <sup>d</sup>, Márcia Regina Simas Torres Klein <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Post-Graduation Program in Clinical and Experimental Pathophysiology, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>b</sup> Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>c</sup> Human Nutrition Research Unit, Department of Agricultural, Food and Nutritional Science, Division of Human Nutrition, University of Alberta, Alberta, Canada

<sup>d</sup> Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 15 June 2022

Accepted 27 March 2023

## Keywords:

Probiotics  
Gastrointestinal microbiome  
Obesity  
Overweight  
Body weight  
Adiposity

## SUMMARY

Obesity is a complex chronic metabolic disease that impairs health and reduces lifespan. Therefore, effective strategies for the prevention and treatment of obesity are necessary. Although several studies have demonstrated that gut dysbiosis is associated with obesity it remains controversial whether the altered gut microbiota is a risk factor for or a consequence of obesity. Recent randomized clinical trials (RCTs) evaluating if gut microbiota modulation with probiotics favors weight loss present conflicting results, which can be attributed to the heterogeneity in the study designs. The aim of this paper is to make a comprehensive review describing the heterogeneity of interventions and body adiposity assessment methods of RCTs that evaluated the effects of probiotics on body weight and body adiposity in individuals with overweight and obesity. Thirty-three RCTs were identified through a search strategy. As main results we observed that ~30% of the RCTs reported a significant decrease in body weight and body mass index (BMI) and ~50% found a significant reduction in waist circumference and total fat mass. The beneficial effects of probiotics were more consistent in trials with  $\geq 12$  weeks, probiotics dose  $\geq 10^{10}$  CFU/day, in capsules, sachets or powder, and without concomitant energy restriction. The evidence of probiotics effects on body adiposity may improve and be more consistent in future RCTs which include methodological characteristics such as longer duration, higher dose, non-dairy vehicle, non-concurrent energy restriction and use of more accurate measures of body fat deposits (e.g., body fat mass and waist circumference) instead of body weight and BMI.

© 2023 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

## 1. Introduction

Obesity is a complex chronic metabolic disease characterized by abnormal or excessive body fat [12] commonly defined as a body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, while overweight is defined as a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> [3]. The prevalence of obesity has increased over the last decades reaching epidemic proportions in many countries [4,5].

More than 1 billion people worldwide are obese: 650 million adults, 340 million adolescents and 39 million children [6]. By 2030 it is predicted that 1 in 5 women and 1 in 7 men will be living with obesity, equating to over 1 billion people globally [7]. This trend is worrying, as obesity impairs health and reduces lifespan. Obesity increases the risk of several cardiovascular risk factors, including dyslipidemia, type 2 diabetes, hypertension, and sleep disorders, and favors the development of cardiovascular disease and cardiovascular disease mortality. Excessive body adiposity is associated with an increased risk of other diseases such as nonalcoholic fatty liver disease, osteoarthritis, dementia, depression and some types of cancers [8–10]. It has been estimated that above a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup>, each 5 kg/m<sup>2</sup> increase in BMI is associated on average with an

\* Corresponding author. Avenida 28 de Setembro, 87 – rooms 363 and 361, Vila Isabel - Rio de Janeiro, CEP, Brazil, 20551-030.

E-mail addresses: marcella.g@hotmaill.com (M.R. Guedes), karinescanci@gmail.com (K.S.S. Pontes), inesbarreto29@gmail.com (M.I. Barreto Silva), mariofneves@gmail.com (M.F. Neves), marcia.regina.klein@uerj.br (M.R.S.T. Klein).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.017>

0261-5614/© 2023 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.