

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Graduação em Nutrição**

Jéssica Speranza Brancher

**Uso de probióticos no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática**

Porto Alegre, 2014

Jéssica Speranza Brancher

## **Uso de probióticos no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Vivian Cristine Luft

Porto Alegre, 2014

Jéssica Speranza Brancher

**Uso de probióticos no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Vivian Cristine Luft

Porto Alegre, \_\_\_\_ de dezembro de 2014

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Uso de probióticos no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática”, elaborado por Jéssica Speranza Brancher como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão examinadora

---

Nutr.<sup>a</sup> MSc Jéssica Taísi Ahlert – UFRGS

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Maria Vieira da Costa Guaragna – UFRGS

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vivian Cristine Luft – UFRGS – Orientadora

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu namorado Samuel, pelo apoio e ajuda oferecida em todos os momentos da faculdade e por sua imensa contribuição para a realização do presente trabalho.

Ao professor Simone Guglielmetti, por ter apresentado o tema de forma tão profissional e cativante.

À Vivian Luft, minha professora e orientadora, por todo o aprendizado proporcionado.

À minha família, pelo apoio oferecido durante todo o período de universidade.

Ao meus amigos, especialmente Inés, que esteve presente em todos os momentos deste curso, tornando-o mais agradável e divertido mesmo nos momentos mais difíceis.

## RESUMO

**Introdução:** A crescente prevalência de obesidade caracteriza um problema em escala global, estando associada a maior risco para doenças crônicas e mortalidade. Por essa razão, torna-se importante o estudo de fatores envolvidos no desenvolvimento e progressão da obesidade ainda não completamente conhecidos. Neste contexto, a microbiota intestinal surge como possível fator contribuinte à patologia da obesidade, visto que desempenha funções essenciais para a manutenção da homeostase corporal. Sabe-se que a microbiota é capaz de responder a mudanças na dieta, no entanto, o uso de probióticos no seu manejo ainda é insipiente.

**Objetivo:** Revisar a literatura de forma sistemática para identificar os micro-organismos com potencial efeito anti-obesidade, bem como doses e formas de administração.

**Materiais e Métodos:** Foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA e foi utilizada a base de dados do Pubmed para a seleção de artigos. Foram incluídos estudos originais realizados em humanos, publicados até agosto de 2014, que avaliassem como fator em estudo o uso de probióticos e como desfechos peso corporal, índice de massa corporal, circunferência da cintura ou outros parâmetros de adiposidade.

**Resultados:** De 430 artigos encontrados, um total de 15 obedeceram aos critérios de inclusão. Os micro-organismos utilizados foram predominantemente do gênero *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e outros bacilos gram-positivos. As cepas utilizadas foram bastante heterogêneas entre estudos e a maioria empregou uma única cepa na intervenção. Os principais achados estão relacionados à capacidade de algumas cepas (em especial *Lactobacillus gasseri* SBT2055 e *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724) em reduzir o peso corporal, circunferência da cintura e quadril, massa gorda, gordura visceral abdominal e gordura visceral subcutânea.

**Conclusão:** Publicações recentes evidenciam a relação entre a manipulação da microbiota intestinal e obesidade. Porém, os estudos ainda são escassos e heterogêneos, sendo seus resultados controversos, dificultando a formulação de recomendações para a prática profissional. Assim, mais estudos são necessários para determinar relações causais, bem como a efetividade do uso de probióticos no tratamento da obesidade, especialmente em longo prazo.

**Palavras chave:** probióticos, microbiota intestinal, obesidade, composição corporal.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% - Percentual

AG - Ácidos graxos

AGCC - Ácidos graxos de cadeia curta

BSH - Hidrolase de sais biliares

BTS - Bofutsushosan

CC - Circunferência da cintura

CHO - Carboidratos

CQ - Circunferência do quadril

CT - Colesterol total

DNA - Ácido desoxirribonucleico

FAE - Feruloil esterase

g - Grama

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HDL - Lipoproteína de alta densidade

IEC - Células epiteliais intestinais

IL-10 - Interleucina 10

IL-17 - Interleucina 17

IL-17A - Interleucina 17A

IMC - Índice de massa corporal

kcal - Quilocalorias

kg - Quilograma

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

log - Logaritmo

LPS - lipopolissacarídeos bacterianos

mL - Mililitros

OMS - Organização Mundial da Saúde

PC - Peso corporal

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

RCQ - Razão cintura-quadril

rDNA - DNA recombinante

RNA - Ácido ribonucleico

RNYGB - *Bypass* gástrico *Roux-en-Y*

rRNA - RNA ribossomal

TG - Triglicerídeos

TLR - *Toll like receptor*

tto - Tratamento

UFC - Unidades formadoras de colônia

vs. - Versus

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 MICROBIOTA INTESTINAL.....	9
1.2 OBESIDADE E DISBIOSE INTESTINAL.....	13
1.3 PROBIÓTICOS.....	15
2 JUSTIFICATIVA.....	18
3 HIPÓTESE.....	19
4 OBJETIVO .....	20
4.1 OBJETIVO GERAL.....	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
6 ARTIGO DE REVISÃO A SER SUBMETIDO AO BRAZILIAN JOURNAL OF NUTRITION.....	25
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF NUTRITION.....	54



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 MICROBIOTA INTESTINAL

Os seres humanos fornecem residência a inúmeras comunidades microbianas e praticamente toda a superfície corporal é repleta de micro-organismos simbióticos que contribuem profundamente para a arquitetura e função dos tecidos os quais habitam. Tais micro-organismos desempenham um papel importante no equilíbrio entre saúde e doença (LEE, MAZMANIAN, 2010). Estima-se que o número de células microbianas supere o número de células somáticas e germinativas humanas em 10 vezes e que o genoma coletivo da microbiota seja responsável por características que humanos não desenvolveram. Assim, o metabolismo apresenta-se como uma junção de características humanas e microbianas e emerge o retrato de um "superorganismo humano" (TURNBAUGHT et al., 2007).

A importância da microbiota intestinal humana nos processos de saúde e doença vem sendo estudada há mais de um século. Elie Metchnikoff, vencedor de um prêmio Nobel em 1908, teorizou que bactérias presentes no iogurte poderiam melhorar a saúde e adiar a senilidade através da manipulação da microbiota intestinal (METCHNIKOFF, 1910 apud MACKOWIAK, 2013).

A relação estabelecida entre humanos e microbiota é simbiótica e, enquanto o hospedeiro fornece abrigo e nutrientes que permitem a sobrevivência e crescimento dos micro-organismos, a microbiota desempenha diversas funções importantes ao hospedeiro, dentre as quais: ajuda no desenvolvimento e funcionalidade do sistema imune; participa em processos de angiogênese; regula o acúmulo de gordura, a degradação e biotransformação de alimentos; fornece proteção contra doenças infecciosas através da competição por espaço com micro-organismos patogênicos (SINGH et al., 2013); produz vitaminas, principalmente vitamina K e alguns tipos de vitaminas do complexo B, como a vitamina B12, a biotina, o ácido fólico e o pantotenato (HOOPER; MIDTVEDT; GORDON, 2002). Bactérias intestinais utilizam principalmente processos fermentativos para gerar energia produzindo, conseqüentemente, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) a partir de carboidratos. Esses AGCC são utilizados como fonte de energia pelo hospedeiro. Os micro-organismos que habitam o intestino humano fornecem também aminoácidos e participam no processo de degradação de xenobióticos (QUIN et al., 2010). Desta forma, a microbiota intestinal pode ser

considerada um órgão vital, que transporta metabólitos essenciais e que desempenha funções protetivas, estruturais e histológicas, auxiliando na manutenção da homeostase corporal (PRAKASH et al., 2011).

A composição, a dinâmica e as funções da microbiota intestinal humana têm sido estudadas principalmente usando abordagens baseadas em cultura e análises de sequências de 16S RNA ribossomal (rRNA), porém, a compreensão desta comunidade de micro-organismos é ainda muito limitada, em particular no que diz respeito ao conteúdo genético, devido à sua elevada complexidade e à incapacidade de cultivo da maioria das espécies microbianas que residem no intestino. Desta forma, para explorar as características genômicas destas comunidades microbianas complexas, incluindo micro-organismos incultiváveis, deve-se utilizar uma abordagem metagenômica independente (KOROKAUA et al., 2007). Com este objetivo o gene 16S rRNA é normalmente escolhido para estudos genéticos uma vez que é universalmente presente e pode proporcionar uma identificação taxonômica que vai desde o nível de domínio e filo até o nível de espécie (DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007).

A partir dos estudos realizados, sabe-se que o íleo distal e o cólon são colonizados por uma complexa microbiota metabolicamente ativa. Análises moleculares da composição de fezes e mucosa através da técnica do 16s rRNA e DNA recombinante (rDNA) estimam que existam aproximadamente 1.800 gêneros e 15.000 a 36.000 espécies presentes no trato gastrointestinal humano, em um total de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  micro-organismos. Esses micro-organismos aumentam em quantidade e complexidade a partir do estômago e duodeno, que contêm  $10^2$  a  $10^3$  micro-organismos aeróbicos a  $10^{11}$  a  $10^{12}$  micro-organismos predominantemente anaeróbicos no ceco e cólon (BALFOUR SARTOR, 2008).

Apesar dos poucos dados disponíveis, as análises da microbiota humana têm revelado que as comunidades de micro-organismos são dominadas por apenas 4 filos - Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobactérias e Proteobacteria - com 9 outros filos - Chlamydiae, Cianobactérias, Deferribacteres, Deinococcus-Thermus, Fusobactérias, Spirochaetes, Verrucomicrobia, e os candidatos a filo TM7 e SR1 - encontrados em apenas alguns locais e indivíduos. Apesar da pequena diversidade de filos, se comparada aos mais de 50 filos de bactérias encontrados na Terra, a microbiota humana contém uma elevada abundância de espécies e cepas (DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007). Dentre os filos presentes, os dominantes são Firmicutes, que representam 64% das espécies colônicas e são

compostos principalmente pelos grupos XIV e IV de Clostridium, e Bacterioidetes, que representam 23% das espécies (BALFOUR SARTOR, 2008).

Inicialmente, estudos baseados em técnicas de cultura sugeriam que adultos saudáveis partilhavam a maior parte das espécies de micro-organismos presentes no intestino e estes formavam um "núcleo microbiota". Hoje esta hipótese vem sendo rejeitada por estudos de sequenciamento independente de cultura. Há, na verdade, grande variabilidade, tanto ao longo dos ciclos da vida, quanto em diferentes populações. Essa variabilidade em composição não é, porém, acompanhada por variabilidade de função, uma vez que o perfil funcional de genes é similar em indivíduos diferentes e pode-se, assim, identificar um "núcleo microbioma funcional" (LOZUPONE et al., 2012).

Apesar da grande variabilidade interindividual, um estudo conduzido por Faith e colaboradores (2013) demonstrou que a microbiota intestinal de indivíduos saudáveis é relativamente estável no tempo, ou seja, a maior parte das cepas de bactérias presentes na microbiota do indivíduo pode persistir durante anos e é capaz de responder a mudanças fisiológicas, podendo ser utilizada como uma ferramenta de prevenção, diagnóstico e alvo terapêutico em diversas faixas etárias. Desta forma, apesar da estabilidade, alguns fatores, como idade, genética e dieta podem influenciar sua composição (WU et al., 2011).

Ao nascimento, o trato gastrointestinal é estéril e sua colonização inicia no parto com inoculação de micro-organismos do trato genital e colônico maternos e micro-organismos do ambiente (PARRACHO; MCCARTNEY; GIBSON, 2007). A partir da colonização inicial, a composição da microbiota intestinal passa por variações ao longo do desenvolvimento, com aumento da diversidade e variabilidade durante os três primeiros anos de vida. A microbiota infantil é relativamente volátil e as variações interpessoais em nível de comunidades de micro-organismos e repertórios de genes funcionais é maior em crianças do que adultos (LOZUPONE et al., 2012). Diversos estudos foram realizados para confirmar este dado, por exemplo, uma análise comparativa metagenômica em larga escala de amostras fecais de 13 indivíduos saudáveis de diferentes idades, incluindo bebês não desmamados, evidenciou que existe diferença na composição global e repertório de genes entre o microbioma intestinal de adultos e crianças. Enquanto a microbiota intestinal de crianças não desmamadas era simples e apresentava uma variação interindividual elevada em composição taxonômica e genética, a microbiota de adultos e crianças desmamadas apresentava maior complexidade, mas mostrava uniformidade funcional elevada, independentemente da idade ou sexo. A análise do conteúdo

de genes também demonstrou que existem estratégias distintas de aquisição de nutrientes em cada tipo de microbiota, possivelmente adaptando-se aos diferentes tipos de dietas do hospedeiro (KOROKAUA et al., 2007).

Hábitos culturais e posição geográfica também estão relacionados com a composição da microbiota como demonstrado por um estudo conduzido com 531 indivíduos saudáveis habitantes da Amazônia venezuelana (ameríndios), do Malauí e de regiões metropolitanas dos Estados Unidos da América. A partir da caracterização de espécies bacterianas presentes em amostras fecais dos participantes do estudo, foi demonstrado que existem diferenças significativas na composição filogenética da microbiota fecal entre os indivíduos que vivem nos diferentes países e as diferenças são especialmente pronunciadas entre as populações dos Estados Unidos comparada com ameríndios e comunidades do Malauí nas idades de 0-3 anos, 3-17 anos e em adultos. Esses achados sugerem que tradições culturais influenciam a composição da microbiota, pois estruturas sociais diversas representam diferentes hábitos alimentares, contato com animais e outros fatores que influenciam a aquisição da microbiota, podendo influenciar a transmissão vertical e o fluxo de micro-organismos e seus genes entre os membros de uma família (YATSUNENKO et al., 2012). Dentre os fatores que podem promover variabilidade na microbiota intestinal, a dieta desempenha papel fundamental. Um estudo realizado por De Filippo e colaboradores (2010) compara a microbiota intestinal de crianças de 1-6 anos de idade de uma região rural africana (Burkina Faso) e de crianças europeias. Verificou-se que crianças de Burkina Faso são majoritariamente amamentadas até os dois anos de idade e seguem uma dieta pobre em lipídeos e proteína animal e rica em amido, fibras e polissacarídeos vegetais, enquanto crianças ocidentais são amamentadas até um ano e seguem uma dieta rica em proteína animal, açúcar, amido e gordura e pobre em fibras. Os resultados mostraram diferenças significativas entre a microbiota das duas populações. Em crianças de Burkina Faso há maior concentração em Bacteroidetes com depleção em Firmicutes e Enterobacteriaceae (*Shigella* e *Escherichia*) e há uma abundância única de bactérias do gênero *Prevotella* e *Xylanibacter*, conhecidas por conter um conjunto de genes bacterianos para hidrólise de celulose e de xilana, permitindo-lhes maximizar o consumo de energia a partir de fibras e ao mesmo tempo protegendo-as contra inflamações e doenças colônicas não-infecciosas. Os pesquisadores hipotetizaram que a redução na diversidade da microbiota intestinal observada nas crianças europeias poderia indicar que o consumo de açúcar, gordura animal e alimentos altamente calóricos em países industrializados

está limitando rapidamente o potencial de adaptação da microbiota (DE FILIPPO et al., 2010).

## 1.2 OBESIDADE E DISBIOSE INTESTINAL

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), sobrepeso e obesidade são definidos como um acúmulo excessivo ou anormal de gordura que pode ser prejudicial à saúde. Aproximadamente 3,4 milhões de adultos morrem a cada ano como resultado desse excesso de peso. Além disso, 44% da carga de diabetes, 23% da carga de doenças isquêmicas do coração e entre 7% e 41% de determinados tipos de câncer são atribuídos ao excesso de peso e à obesidade. Foi estimado que, em 2008, aproximadamente 35% da população mundial com mais de 20 anos apresentava sobrepeso e 11% obesidade. Dentre a população infantil, em 2012, mais de 40 milhões de crianças com menos de 5 anos apresentavam excesso de peso (WHO, 2014).

As diretrizes atuais para manejo da obesidade compreendem, basicamente, intervenções de estilo de vida voltadas à criação de um déficit energético respeitando preferências do paciente e seu estado de saúde. Restrição calórica pode ser associada à atividade física, gerando um déficit de cerca de 500 quilocalorias (Kcal) ao dia, com o objetivo de perda de 5 a 10% do peso em até seis meses. A máxima perda de peso tem sido observada após seis meses de intervenções de estilo de vida, entretanto, é seguida por um período de manutenção e gradual reganho do peso perdido, mesmo quando programas de manutenção da perda de peso são estabelecidos pelo uso de medicamentos e por estratégias comportamentais, de dieta restrita e de elevada atividade física (JENSEN et al., 2013).

Portanto, o estudo de medidas complementares, além das convencionalmente empregadas, ainda é necessário para prevenção e manejo da obesidade. Uma das questões que tem surgido nos últimos anos é a ligação entre a obesidade e a composição e funcionalidade da microbiota intestinal (CLARKE et al., 2012).

Processos de disbiose, ou seja, um rompimento no equilíbrio normal entre microbiota intestinal e hospedeiro, têm sido associados além da obesidade, com estados de subnutrição, doença inflamatória intestinal, desordens neurológicas e câncer (LOZUPONE et al., 2012).

Diversos estudos em modelos animais têm demonstrado que existe diferença na composição da microbiota intestinal de ratos obesos em comparação com ratos magros. A

partir da hipótese de que indivíduos com predisposição à obesidade poderiam possuir uma microbiota intestinal que promove a extração ou o estoque mais eficiente de energia a partir da dieta, Ley e colaboradores (2005) conduziram um estudo no qual foram analisadas 5.088 sequências do gene 16S rRNA do intestino distal de ratos geneticamente obesos com mutação no gene da leptina *ob/ob*, ratos magros *ob/+* e *+/+* e suas mães *ob/+*. Como resultado, a obesidade foi associada a uma grande diferença na abundância relativa ao nível de filo, sendo que a microbiota cecal de ratos obesos apresentava uma redução estatisticamente significativa de 50% de Bacteroidetes, em relação a ratos magros, e uma proporção significativamente maior de Firmicutes, independentemente de parentesco e de gênero.

Em 2006, os resultados de um estudo realizado por Turnbaugh e colaboradores, em ratos *ob/ob*, *ob/+* e *+/+*, identificaram que o microbioma presente em ratos obesos possui uma capacidade maior de extrair energia da dieta (TURNBAUGH et al., 2006).

Outro estudo, conduzido pela mesma equipe de pesquisadores, utilizando um modelo de obesidade induzida pela dieta em ratos a partir do consumo de uma dieta ocidental rica em açúcares e lipídeos, com animais geneticamente idênticos e com uma microbiota herdada similar, verificou que os animais que foram submetidos à dieta ocidental apresentavam uma redução na diversidade da microbiota intestinal, apresentavam uma abundância relativamente maior de Firmicutes (especialmente de uma única classe, os Mollicutes) e relativamente menor de Bacteroidetes. No mesmo estudo, a microbiota de ratos obesos alimentados com a dieta ocidental e a microbiota de ratos magros alimentados com uma dieta baseada em carboidratos foram transplantadas em animais *germ-free*, que foram, então, alimentados com uma dieta rica em carboidratos por 14 dias. Como resultado, os ratos transplantados com a microbiota proveniente de obesos apresentaram um percentual de gordura corporal significativamente maior do que aqueles transplantados com microbiota proveniente de ratos magros, embora tivessem igual consumo de ração e o peso inicial. Turnbaugh e colaboradores analisaram também o efeito de uma dieta oposta, restrita em carboidratos ou em lipídeos, e constataram resultados opostos: redução na abundância de Mollicutes e aumento na abundância de bacterioidetes. Quando suas microbiotas foram transplantadas em ratos *germ-free*, observou-se que não houve diferença significativa entre a quantidade de gordura adquirida comparando com ratos colonizados por microbiota de animais magros, indicando que uma dieta pobre em lipídeos ou em carboidratos pode reprimir o depósito de gordura através da microbiota (TURNBAUGH et al., 2008).

Resultados semelhantes são obtidos a partir de estudos envolvendo humanos. Foi observado que ratos *germ-free* transplantados com microbiota intestinal humana proveniente de gêmeos discordantes para obesidade apresentaram diferente ganho de gordura corporal: a mudança na massa adiposa de ratos transplantados com microbiota de gêmeos obesos foi significativamente maior do que a mudança observada em ratos transplantados com microbiota de gêmeos magros, ainda que com semelhante consumo de ração (RIDAURA et al., 2013).

No que diz respeito a diferenças em nível de filo, estudos em humanos mostraram-se controversos. Um estudo não encontra diferenças na proporção de bacteroidetes entre pessoas obesas e magras ou durante perda de peso e observou redução no grupo de Firmicutes *Roseburia* e *Eubacterium rectales*, responsáveis pela produção do butirato, durante perda de peso (DUNCAN et al., 2008). Outro estudo, ao contrário, constatou menor proporção de Bacteroidetes e maior proporção de Actinobactérias, além de redução na diversidade e alteração na representação de genes bacterianos e rotas metabólicas na obesidade (TURNBAUGH et al., 2009).

### 1.3 PROBIÓTICOS

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, probióticos são micro-organismos vivos que, quando consumidos em quantidade adequada, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO, WHO, 2002).

Para que um micro-organismo seja considerado probiótico, deve ser identificado até o nível de cepa por métodos genotípicos e fenotípicos. Isso porque evidências atuais sugerem que os efeitos de probióticos são cepa-específicos e, desta forma, a correta identificação é fundamental para a determinação de efeitos específicos à saúde, bem como para permitir o desenvolvimento de estudos epidemiológicos e de vigilância. Além disso, o micro-organismo deve ser seguro e caracterizado funcionalmente por estudos *in vitro* e com animais e sua eficácia deve ser comprovada em humanos por estudos randomizados duplo-cego, controlados por placebo (FAO, WHO, 2002).

Para o uso em produtos alimentícios, os micro-organismos probióticos devem ser capazes de sobreviver à passagem pelo trato gastrointestinal e proliferar no intestino e, para tal, devem ser resistentes ao suco gástrico e devem possuir capacidade de crescer em presença

de bile ou devem ser consumidos por meio de um veículo alimentar que lhes confira estas capacidades (FAO, WHO, 2001).

Os micro-organismos com maior aplicação como probióticos são bifidobactérias e lactobacilos, com outros cocos gram-positivos e leveduras utilizados em menor escala (PARRACHO; MCCARTNEY; GIBSON, 2007).

Ao longo da história, micro-organismos probióticos têm feito parte da dieta humana na forma de alimentos fermentados em todo o mundo. A influência deste consumo em funções fisiológicas é cada vez mais documentada, com aumento de interesse pelo possível efeito anti-obesidade. O interesse por tal efeito ocorre em função do crescente número de evidências sobre o papel da microbiota intestinal na homeostase energética e no acúmulo de gordura (ARORA et al., 2012). No entanto, hoje, as evidências sobre o papel de probióticos no tratamento da obesidade ainda são conflitantes. Ainda que estudos com diferentes probióticos em modelos animais tenham revelado um potencial efeito anti-obesidade associado ao tratamento probiótico, outra parcela de estudos não encontra resultados significativos.

Um estudo observou que ratos alimentados com dieta rica em gordura e uma dose de  $10^7$  UFC/rato e  $10^9$  UFC/rato de *Lactobacillus plantarum* LG42 mostravam menor peso corporal, com significativa redução em gordura epididimal e gordura negra, comparando com ratos alimentados com dieta rica em gordura sem suplementação probiótica (PARK; OH; CHA, 2013). Outro estudo, utilizando *Lactobacillus gasseri* BNR17 na dose de  $10^9$  e  $10^{10}$  UFC por 10 semanas, em ratos com obesidade induzida por dieta rica em sacarose, verificou que a administração do probiótico provocava um menor ganho de peso e suprimia o aumento de massa gorda no tecido adiposo branco comparado ao grupo de animais que recebia dieta rica em sacarose sem suplementação de probióticos (KANG et al., 2013). Resultados favoráveis foram também obtidos para *Lactobacillus curvatus* HY7601 e *Lactobacillus plantarum* KY1032 em dose de  $5 \times 10^9$  UFC/dia cada, por 10 semanas, em ratos com obesidade induzida por dieta rica em lipídeos, que apresentaram redução no ganho de peso, no acúmulo de gordura e apresentaram menores níveis de insulina plasmática, leptina, colesterol total e biomarcadores de toxicidade hepática, comparado com ratos alimentados com dieta rica em lipídeos sem suplementação probiótica. Além disso, os animais que receberam tratamento probiótico apresentaram genes pró-inflamatórios regulados negativamente e genes relacionados à oxidação de ácidos graxos no fígado regulados positivamente (PARK et al., 2013). A atividade anti-inflamatória também foi proposta como



mecanismo de ação para os efeitos anti-obesidade de micro-organismos probióticos em estudo conduzido em ratos, que observou que animais obesos alimentados com dieta ocidental apresentavam maior expressão de IL-17 (pró-inflamatória) e que a administração de *Lactobacillus reuteri* ATCC isolado ou em forma de iogurte probiótico foi capaz de bloquear o acúmulo patológico de gordura abdominal e alterou o perfil pró-inflamatório, com aumento dos níveis de IL-10 (anti-inflamatória) que induz a atividade de linfonodos, aumento de células anti-inflamatórias Foxp3<sup>+</sup> Treg e diminuição de IL-17A, enquanto animais com deleção do gene de IL-10 ou sem linfonodos funcionais não se beneficiavam do uso da bactéria (POUTAHIDIS et al. 2013).

De forma contrária, estudo realizado com *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 suplementado em um produto lácteo fermentado indiano por oito semanas em ratos alimentados com dieta rica em gordura não provocou mudanças no ganho de peso corporal, na composição de gorduras corporais e nem na adiposidade hepática e muscular, verificando-se somente um aumento significativo no número de bifidobactérias totais em amostras fecais e de ceco nos animais que receberam suplementação probiótica (ARORA et al., 2012).

Em humanos, Kadooka e colaboradores (2010) observaram diminuição significativa na gordura visceral e subcutânea, no peso corporal, IMC, circunferência da cintura e do quadril em adultos com IMC entre 24,2 e 30,7 kg/m<sup>2</sup> que receberam 10 X 10<sup>10</sup> UFC/dia de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 em leite fermentado por 12 semanas comparando com indivíduos que receberam apenas leite fermentado. A mesma equipe de pesquisadores observou que os mesmos efeitos, com exceção da redução na gordura subcutânea, podem ser obtidos com doses de 10<sup>6</sup> e 10<sup>7</sup> UFC/dia de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 por 12 semanas (KADOOKA et al., 2013).

Em contraposição, em um ensaio clínico randomizado realizado em coreanas adultas com excesso de peso por oito semanas, a administração de duas cápsulas ao dia de um probiótico comercial (*Streptococcus thermophiles* KCTC 11870BP, *Lactobacillus plantarum* KCTC 10782BP, *Lactobacillus acidophilus* KCTC 11906BP, *Lactobacillus ramosus* KCTC 12202BP, *Bifidobacterium longum* KCTC 11904BP e *Bifidobacterium breve* KCTC 11201BP) e fitoterápicos não encontrou diferenças significativas na composição corporal, peso, circunferência da cintura e marcadores metabólicos comparando com grupo placebo que recebeu apenas fitoterápicos (LEE et al., 2014).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A epidemia mundial de obesidade e suas consequências à saúde indicam que são necessárias medidas de combate e prevenção a serem utilizadas em adição às estratégias vigentes. A investigação da associação entre efeitos anti-obesidade e consumo de probióticos é relativamente recente e estudos em modelos animais e em humanos indicam que microorganismos probióticos podem ser utilizado para essa finalidade, no manejo da obesidade. Atualmente não são encontrados estudos que sintetizem os dados na literatura obtidos por estudos de intervenção com uso de probióticos em indivíduos obesos.

### **3 HIPÓTESE**

O consumo de micro-organismos probióticos contribui para o tratamento da obesidade, auxiliando na redução do peso corporal e provocando alterações na composição corporal, tais como redução do índice de massa corporal, da circunferência da cintura e do quadril e de outros marcadores de adiposidade.

## **4 OBJETIVO**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Revisar, de forma sistemática, os resultados disponíveis na literatura envolvendo intervenções com probióticos e seus efeitos sobre parâmetros ligados à obesidade, como redução do peso corporal, do índice de massa corporal, da circunferência da cintura e do quadril, ou de outros marcadores de adiposidade, em humanos.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Determinar se o consumo de probióticos contribui para o tratamento da obesidade;
- b) Identificar as principais cepas de micro-organismos relacionadas à melhora de parâmetros ligados à obesidade;
- c) Identificar a quantidade diária e as formas de administração de micro-organismos que produzem tais efeitos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARORA, Tulika et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 supplementation on the progression of obesity in diet-induced obese mice. **British Journal of Nutrition**, v. 108, p. 1382–1389, 2012.

BALFOUR SARTOR, R. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 577–594, fev. 2008.

CLARKE, Siobhan F. et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity. **Gut Microbes**, v. 3, n. 3, p. 186-202, 2012.

DE FILIPPO, Carlotta et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **PNAS**, v. 107, n. 33, p. 14691-14696, ago. 2010.

DETHLEFSEN, Les; MCFALL-NGAI, Margaret; RELMAN, David A. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. **Nature**, v. 449, p. 811-818, out. 2007.

DUNCAN, SH et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. **International Journal of Obesity**, v. 32, p. 1720–1724, set. 2008.

FAITH, Jeremiah J. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. **Science**, v. 341, n. 6141, jul. 2013.

FAO; WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Argentina, out. 2001.

FAO; WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, 2002.

HOOPER, Lora V.; MIDTVEDT, Tore; GORDON, Jeffrey I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 22, p. 283-307, jul. 2002.

JENSEN, Michael D., et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. **Circulation**, v. 00, p. 000-000, nov. 2013.

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, p. 636-643, jun. 2010.

KADOOKA, Yukio et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v. 110, p. 1696–1703, 2013.

KANG, Ji-Hee et al. Anti-Obesity Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in High-Sucrose Diet-Induced Obese Mice. **PLOS ONE**, v. 8, n. 1, p. E54617, jan. 2013.

KOROKAUA, Ken et al. Comparative Metagenomics Revealed Commonly Enriched Gene Sets in Human Gut Microbiomes. **DNA RESEARCH**, v. 14, n.4, p. 169-181, out. 2007.

LEE, Sin Ji et al. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. XXX, p. 1-9, 2014.

LEE, Yun Kyung; MAZMANIAN, Sarkis K. Has the Microbiota Played a Critical Role in the Evolution of the Adaptive Immune System? **Science**, v. 330, n. 6012, p. 1768–1773, dez. 2010.

LEY, Ruth E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **PNAS**, v. 102, n. 31, p. 11070–

11075, ago. 2005.

LOZUPONE, Catherine A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 220–230, set. 2012.

MACKOWIAK, Philip A. Recycling Metchnikoff probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. **Frontiers in public health**, v. 1 : 52, nov. 2013.

PARK, Do Young et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in Diet-Induced Obese Mice Is Associated with Gut Microbial Changes and Reduction in Obesity. **PLOS ONE**, v. 8, n. 3, p. e59470, mar. 2013.

PARK, J.-E.; OH, S.-H.; CHA, Y.-S. *Lactobacillus plantarum* LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. **Journal of Applied Microbiology**, v. 116, p. 145--156, 2013.

PARRACHO, Helena; MCCARTNEY, Anne L.; GIBSON, Glenn R. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, n. 3, p. 405-411, ago. 2007.

POUTAHIDIS, Theofilos et al. Microbial Reprogramming Inhibits Western Diet- Associated Obesity. **PLOS ONE**, v. 8, n. 7, p. E68596, jan. 2013.

PRAKASH, Satya et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. **Biologics: Targets and Therapy**, v. 5, p. 71-86, jul. 2011.

QUIN, Junjie et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, n. 7285, p. 59–65, mar. 2010.

RIDAURA, Vanessa K. et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. **Science**, v. 341, n. 6150, p. 1241214-1-1241214-10, set. 2013.

SINGH, Yadvir et al. Emerging importance of holobionts in evolution and in probiotics. **Gut Pathogens**, v. 5 : 12, maio 2013.

TURNBAUGHT, Peter J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, p. 1027-1031, dez. 2006.

TURNBAUGHT, Peter J. et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 804–810, out. 2007.

TURNBAUGHT, Peter J. et al. Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity. **Cell Host Microbe**, v. 3, n. 4, p. 213–223, abr. 2008.

TURNBAUGHT, Peter J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature**, v. 457, n. 7228, p. 480-484, jan. 2009.

WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. 2014. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>>. Acesso em 22 out. 2014.

WU, Gary D. et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. **Science**, v. 334, n. 6052, p. 105–108, out. 2011.

YATSUNENKO, Tania et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 222-227, jun. 2012.



**6 ARTIGO DE REVISÃO A SER SUBMETIDO AO BRAZILIAN JOURNAL OF NUTRITION**

**Uso de probióticos no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática**

**Use of probiotics in the treatment of obesity: a systematic review**

**“Short title”: Probioticos e obesidade.**

**“Short title”: Probiotics and obesity.**

Jéssica Speranza Brancher<sup>1</sup>, Samuel Pertile<sup>2</sup>, Vivian Cristine Luft<sup>1,3</sup>

1 Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

2 Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

3 Programa de Pós Graduação Em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Endereço da Universidade de filiação:

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Av. Ramiro Barcelos, 2400, Bairro: Santa Cecília, Porto Alegre, RS CEP: 90035-003

Fone: (51)3308.5117 – (51)3308.5059

Endereço do autor para correspondência:

Jéssica Speranza Brancher

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação Em Epidemiologia.

Av. Ramiro Barcelos, 2600. Sala 419. Bairro Santa Cecilia, Porto Alegre, RS. CEP: 90035-003

Fone: 55 54 91463446

## 1 RESUMO

Visando identificar os micro-organismos probióticos com potencial anti-obesidade, bem como doses e formas de administração, realizou-se a presente revisão sistemática. Foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA e foi utilizada a base de dados do Pubmed para a busca de artigos. Foram incluídos estudos originais realizados em humanos, publicados até agosto de 2014, que avaliassem como fator em estudo o uso de probióticos e como desfechos peso, índice de massa corporal, circunferência da cintura ou outros parâmetros de adiposidade. Do total de 430 artigos encontrados, 15 obedeceram aos critérios de inclusão. Os micro-organismos utilizados foram predominantemente do gênero *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e outros bacilos gram-positivos. As cepas utilizadas foram bastante heterogêneas entre os estudos e a maioria empregou uma única cepa na intervenção. Os principais achados do estudo estão relacionados à capacidade de algumas cepas em reduzir o peso corporal e circunferência da cintura, bem como medidas de composição corporal de massa gorda, gordura visceral abdominal e gordura abdominal subcutânea. As cepas identificadas como probióticos com potenciais efeitos anti-obesidade foram *Lactobacillus gasseri* SBT2055 e de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724. Publicações recentes evidenciam a relação entre a manipulação da microbiota intestinal e obesidade. Porém, estudos ainda são escassos e heterogêneos, e seus resultados são controversos, dificultando a formulação de recomendações para a prática profissional. Assim, mais estudos são necessários para determinar relações causais, bem como a efetividade do uso de probióticos no tratamento da obesidade, especialmente em longo prazo.

Palavras chave: probióticos, microbiota intestinal, obesidade, composição corporal.

## ABSTRACT

To identify probiotics with anti-obesity potential, as well as its doses and routes of administration, this systematic review was performed. Guidelines established by the PRISMA and the Pubmed database were used to search for articles. Were included original articles done in humans published until August 2014, that used as a study factor the probiotic administration and as outcomes weight, BMI, waist circumference or fat. In total, 430 articles were found. Of these, 15 articles met the inclusion criteria. Among the studies, the microorganisms used in the intervention were predominantly of the genus *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and other gram-positive bacilli. The strains used across studies were very heterogeneous and most studies used a single strain in the intervention. The main findings

are related to the ability of some strains to reduce body weight and waist circumference, as well as body composition measures of fat mass, visceral fat and subcutaneous abdominal fat. Among the microorganisms used in the articles, the strains identified in this study as potential probiotics with anti-obesity effects were *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724. Current evidence makes it clear that there is a relationship between gut microbiota manipulation and obesity. However, evidences are scarce, studies are heterogeneous, the results are controversial, and this difficult the formulation of recommendations to be adopted in professional practice. Thus more studies are needed to determine causal relationships, as well as the effectiveness of the use of probiotics to treat obesity, especially in the long time.

Keywords: probiotics, gut microbiota, obesity, body composition.

## 2 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 3,4 milhões de adultos morrem a cada ano como resultado de excesso de peso ou obesidade<sup>1</sup>. Diretrizes atuais consideram a criação de um déficit energético, obtido através de restrição calórica e atividade física, de cerca de 500 quilocalorias (Kcal) ao dia, para obtenção de uma perda de 5 a 10% do peso corporal em até seis meses. Porém, após a máxima perda de peso, descrita em cerca de seis meses, tem-se observado, inevitavelmente, gradual reganho do peso perdido, mesmo com uso de medicamentos e estratégias comportamentais, de dieta restrita e elevada atividade física<sup>2</sup>.

Neste sentido, embora hábitos alimentares e estilos de vida sedentários sejam os principais fatores estudados no desenvolvimento e manejo da obesidade, investigar os processos envolvidos na sua etiologia e progressão, bem como estratégias complementares às medidas convencionalmente adotadas, torna-se cada vez mais importante. Neste contexto, uma das questões que têm recentemente surgido é a ligação entre a obesidade e a composição e funcionalidade da microbiota intestinal<sup>3</sup>. Os seres humanos fornecem residência a inúmeras comunidades microbianas<sup>4</sup>, e o metabolismo apresenta-se como uma junção de características humanas e microbianas, emergindo, assim, o retrato de um "superorganismo humano"<sup>5</sup>. A importância de micro-organismos nos processos de saúde-doença vem sendo estudada há muito tempo. Elie Metchnikoff, vencedor de um prêmio Nobel em 1908, já teorizava que a saúde pode ser melhorada e a senilidade adiada manipulando a microbiota intestinal com bactérias encontradas no iogurte<sup>6</sup>.

Sabe-se que o íleo distal e o cólon são colonizados por uma complexa microbiota

metabolicamente ativa com um total de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  micro-organismos, que aumentam em quantidade e complexidade a partir do estômago e duodeno ( $10^2$  a  $10^3$  micro-organismos aeróbicos) até ceco e cólon ( $10^{11}$  a  $10^{12}$  micro-organismos predominantemente anaeróbicos)<sup>7</sup>. Os micro-organismos colônicos são dominados por apenas 4 filos – Firmicutes (64%), Bacteroidetes (23%), Actinobactérias e Proteobactéria -, porém com elevada abundância de espécies e cepas<sup>7,8</sup>.

A microbiota intestinal é, de fato, caracterizada por uma grande variabilidade interindividual em composição, diferenciando-se entre os ciclos da vida e entre populações. Entretanto, pode-se identificar um conjunto comum de funções mantidas entre diferentes indivíduos, com diferentes composições, formando o assim designado "núcleo microbioma funcional"<sup>9</sup>. Já a variabilidade intraindividual é relativamente menor, sendo que, em pessoas saudáveis, a microbiota intestinal é relativamente estável no tempo, mas é capaz de responder a mudanças fisiológicas<sup>10</sup>, como alterações na dieta<sup>11</sup>.

A relação estabelecida entre humanos e microbiota é simbiótica e, enquanto o hospedeiro fornece abrigo e nutrientes, a microbiota pode ser considerada um órgão vital que auxilia na manutenção da homeostase corporal<sup>12</sup>. De forma bastante interessante, estudos em modelos animais têm demonstrado que existe diferença na composição da microbiota intestinal de obesos em comparação com magros<sup>13,14</sup>. Além disso, foi demonstrado que ratos *germ-free* transplantados com a microbiota proveniente de ratos obesos passaram a apresentar um percentual de gordura corporal significativamente maior do que aqueles transplantados com microbiota proveniente de ratos magros, sendo também demonstrado que uma dieta restrita em lipídeos ou em carboidratos pode reprimir a capacidade da microbiota em promover esse depósito de gordura<sup>15</sup>.

Ao longo da história da humanidade, micro-organismos probióticos têm feito parte da alimentação humana na forma de produtos fermentados em todo o mundo. A influência deste consumo em funções fisiológicas é cada vez mais documentada, com crescente interesse pelo seu possível efeito anti-obesidade<sup>16</sup>.

De acordo com a OMS, probióticos são micro-organismos vivos que, quando consumidos em quantidade adequada, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Esses micro-organismos devem ser identificados por métodos genotípicos e fenotípicos em nível de cepa, uma vez que seus efeitos são cepa específicos. Devem ser seguros, caracterizados funcionalmente, e sua eficácia deve ser comprovada em humanos<sup>17</sup>. Para o uso em produtos alimentícios, os probióticos devem ser capazes de sobreviver à passagem pelo trato gastrointestinal e proliferar no intestino<sup>18</sup>.

Os micro-organismos com maior aplicação como probióticos são bifidobactérias e

lactobacilos, com outros cocos gram-positivos e leveduras utilizados em menor escala<sup>19</sup>. Evidências têm surgido sobre o papel de probióticos no tratamento da obesidade, mas ainda conflitantes e relativamente recentes, tanto em animais quanto em humanos<sup>16, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26</sup>.

Dada a atual pandemia de obesidade e suas graves consequências à saúde, a insuficiência representada pelas medidas vigentes para sua prevenção e tratamento, bem como a inexistência de estudos que sintetizem os dados na literatura sobre o uso de probióticos em indivíduos obesos, o presente estudo tem por objetivo revisar, de forma sistemática, os resultados disponíveis na literatura em relação ao impacto do uso de probióticos sobre parâmetros de obesidade, como redução do peso corporal, do índice de massa corporal (IMC), da adiposidade, da circunferência da cintura e do quadril, em humanos, para auxiliar na tomada de decisões na prática clínica.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização da presente revisão sistemática da literatura, foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)<sup>27</sup>.

#### 3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis para inclusão na revisão estudos originais realizados em humanos, publicados em inglês, espanhol, português ou italiano até agosto de 2014, sem limitação para data inicial de publicação, que relacionassem o uso de micro-organismos probióticos e tratamento da obesidade.

Foram excluídos artigos não-originais (revisões, editoriais, cartas, comentários e capítulos de livros), estudos realizados em animais ou *in vitro*, estudos em gestantes, recém-nascidos ou em crianças em fases iniciais de desenvolvimento, estudos que aplicavam probióticos a pessoas eutróficas e estudos que não abordavam peso corporal, IMC, circunferência da cintura ou outro parâmetro de adiposidade.

#### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA NA LITERATURA

A busca foi realizada na base de dados eletrônica do Pubmed com os termos e combinações ("Probiotics"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[Mesh] OR "Lactobacillus"[Mesh]) AND ("Obesity"[Mesh] OR "Body Mass Index"[Mesh] OR "Adiposity"[Mesh] OR "Body Weight

Changes"[Mesh] OR "Waist Circumference"[Mesh] OR "Metabolic Syndrome X"[Mesh] OR "Abdominal Fat"[Mesh] OR "Body Composition"[Mesh]).

Além disso, dois estudos foram incluídos através de busca manual, sendo identificados por referências citadas em estudos utilizados no presente trabalho.

### 3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS

Os artigos identificados através da estratégia de busca foram avaliados de forma independente por dois pesquisadores e discordâncias quanto à inclusão/exclusão foram resolvidas por um terceiro investigador. A fase inicial de seleção dos artigos consistiu na análise dos títulos, seguida da análise de resumos e por fim foi realizada a leitura integral dos estudos para verificar os critérios de elegibilidade.

Com o objetivo de facilitar a coleta de dados e determinar a inclusão/exclusão dos estudos com maior confiabilidade, foi elaborada uma tabela que incluía referência, delineamento, população, fator em estudo e desfecho.

## 4 RESULTADOS

A busca na base de dados do Pubmed obteve como resultado um total de 428 artigos, aos quais foram adicionados dois artigos obtidos através de busca manual, totalizando 430 artigos. Desses, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 15 foram selecionados para inclusão na revisão. O fluxograma com a seleção de artigos é apresentado na Figura 1.

Todos os estudos selecionados eram do tipo ensaio clínico randomizado e escritos no idioma inglês. Os anos de publicação dos artigos variaram de 2000 a 2014, mas foram publicados predominantemente em 2012 e 2013. O número amostral variou de 20 a 210 participantes, com uma média de 68. Os artigos foram realizados predominantemente em adultos (13 estudos, 86,7%); de ambos os sexos (14 estudos, 93,3%) sendo apenas um realizado somente com mulheres. Todos os participantes apresentavam excesso de peso. Especificamente, três estudos incluíram participantes com síndrome metabólica<sup>28, 29, 30</sup>, um estudo participantes com diagnóstico de diabetes tipo 2<sup>31</sup>, um estudo com participantes hipercolesterolêmicos<sup>32</sup> e dois estudos basearam-se em critérios de área de gordura visceral abdominal para a inclusão<sup>20, 25</sup>.

Os micro-organismos utilizados como intervenção foram predominantemente do gênero *Lactobacillus* (100% dos estudos), *Bifidobacterium* (20% dos estudos) e outros bacilos gram-positivos (20% dos estudos). Esses micro-organismos pertencem ao filo

Firmicutes, a exceção do gênero *Bifidobacterium*, que pertence ao filo Actinobactéria. As cepas utilizadas foram bastante heterogêneas entre os estudos e 60% dos estudos foram realizados com intervenção de apenas uma cepa de micro-organismos. Do total de 15 artigos, 11 (73,3%) identificaram as cepas de micro-organismos utilizadas na intervenção, enquanto 4 artigos (26,7%) identificaram o micro-organismo apenas a nível de espécie ou gênero. Em relação às variáveis de desfecho em estudo, todos os artigos selecionados avaliaram o peso corporal ou IMC, 60% avaliaram composição corporal, 53,3% avaliaram circunferência da cintura, do quadril ou razão cintura-quadril.

Os resultados encontrados são sintetizados na Tabela 1 em ordem cronológica e são descritos a seguir, agrupados de acordo com seus desfechos principais.

#### 4.1 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Cinco artigos (33,3%) observaram redução do peso corporal maior quando comparada ao grupo controle com tratamentos constituídos por 2 cápsulas de  $1,62 \times 10^8$  UFC de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724<sup>33</sup>;  $10,4 \log$  UFC de *Lactobacillus plantarum* TENSIA<sup>29</sup>;  $5 \times 10^{10}$  UFC/dia ou 200 g/dia de leite fermentado com  $10^6$  e  $10^7$  UFC/g de *Lactobacillus gasseri* SBT2055<sup>20,25</sup>; e  $2,4 \times 10^{12}$  células vivas de espécies de *Lactobacillus*<sup>34</sup>.

Oito artigos (53,3%) não encontraram diferenças significativas na variação de peso corporal após a intervenção com probióticos. Estes estudos utilizaram  $2 \times 10^9$  UFC de *Lactobacillus acidophilus*,  $7 \times 10^9$  UFC de *Lactobacillus casei*,  $1,5 \times 10^9$  UFC de *Lactobacillus rhamnosus*,  $2 \times 10^8$  UFC de *Lactobacillus bulgaricus*,  $2 \times 10^{10}$  UFC de *Bifidobacterium breve*,  $7 \times 10^9$  UFC de *Bifidobacterium longum* e  $1,5 \times 10^9$  UFC de *Streptococcus thermophilus*<sup>31</sup>;  $10^8$  células/ml (65mL, três vezes ao dia) de *Lactobacillus casei* Shirota<sup>28, 30</sup>;  $5 \times 10^{10}$  UFC/de *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242<sup>32</sup>;  $1,39 \times 10^9$  UFC/dia de *Lactobacillus amylovorus* e  $1,08 \times 10^9$  UFC/dia de *Lactobacillus fermentum*<sup>35</sup>; 200 g ao dia de iogurte contendo  $1 \times 10^8$  UFC/ml de *Lactobacillus acidophilus* LA5,  $1 \times 10^8$  UFC/ml de *Lactobacillus casei* DN001 e  $1 \times 10^8$  UFC/ml de *Bifidobacterium lactis* BB12<sup>36</sup>; e  $12 \times 10^9$  UFC/dia de *Lactobacillus rhamnosus* GG<sup>37</sup>. Um estudo observou redução do peso corporal similar entre o grupo placebo e o grupo tratado duas vezes ao dia com  $5 \times 10^9$  células/dia de *Streptococcus thermophilus* (KCTC 11870BP), *Lactobacillus plantarum* (KCTC 10782BP), *Lactobacillus acidophilus* (KCTC 11906BP), *Lactobacillus rhamnosus* (KCTC 12202BP), *Bifidobacterium lactis* (KCTC 11904BP), *Bifidobacterium longum* (KCTC 12200BP), e *Bifidobacterium breve* (KCTC 12201BP)<sup>26</sup>.

Contrariamente, dois estudos (13,3%) observaram aumento do peso corporal. O primeiro observou aumento similar entre os grupos tratados com 450 ml ao dia de iogurte

fermentado com  $6 \times 10^7$  UFC/ml *Enterococcus faecium* e  $1 \times 10^9$  UFC/ml de duas cepas de *Streptococcus thermophilus* ou fermentado com  $10 \times 10^7$  UFC/ml de duas cepas de *Streptococcus thermophilus* e  $2 \times 10^7$  UFC/ml de duas cepas de *Lactobacillus acidophilus* ou ainda fermentado com  $8 \times 10^8$  UFC/ml de duas cepas de *Streptococcus thermophilus* e  $2 \times 10^8$  UFC/ml de uma cepa de *Lactobacillus rhamnosus*<sup>38</sup>. O segundo estudo constatou aumento do peso corporal, mas ausência de alteração significativa no escore Z de IMC-para-idade no grupo placebo e no grupo tratado com  $10^{10}$  UFC/dia de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 ATCC SD5208<sup>39</sup>.

A circunferência da cintura e do quadril, bem como a relação cintura-quadril, foram avaliados em oito artigos (53,3%), com reduções significativas em dois estudos e ausência de alteração significativa em seis estudos.

Dentre os estudos que não encontraram diferença significativa entre os grupos, os tratamentos foram constituídos por:  $10,4 \log$  UFC *Lactobacillus plantarum* TENSIA<sup>29</sup>;  $1 \times 10^8$  UFC/ml de *Lactobacillus acidophilus* LA5,  $1 \times 10^8$  UFC/ml de *Lactobacillus casei* DN001 e  $1 \times 10^8$  UFC/ml de *Bifidobacterium lactis* BB12<sup>36</sup>;  $10^{10}$  UFC/dia de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 ATCC SD5208<sup>39</sup>;  $10^8$  UFC/ml (65 ml, três vezes ao dia) de *Lactobacillus casei* Shirota<sup>28</sup>;  $5 \times 10^9$  células de *Streptococcus thermophilus* (KCTC 11870BP), *Lactobacillus plantarum* (KCTC 10782BP), *Lactobacillus acidophilus* (KCTC 11906BP), *Lactobacillus rhamnosus* (KCTC 12202BP), *Bifidobacterium lactis* (KCTC 11904BP), *Bifidobacterium longum* (KCTC 12200BP), e *Bifidobacterium breve* (KCTC 12201BP), duas vezes ao dia<sup>26</sup>; 450 ml ao dia de iogurte fermentado com  $8 \times 10^8$  UFC/ml de duas cepas de *Streptococcus thermophilus* e  $2 \times 10^8$  UFC/ml de uma cepa de *Lactobacillus rhamnosus* ou fermentados com  $10 \times 10^7$  UFC/ml de duas cepas de *Streptococcus thermophilus* e  $2 \times 10^7$  UFC/ml de duas cepas de *Lactobacillus acidophilus*, com o último observando aumento não significativo<sup>38</sup>.

Ao contrário, dois estudos foram realizados com *Lactobacillus gasseri* SBT2055<sup>20, 25</sup> sendo que o primeiro observou redução na circunferência da cintura, do quadril e na razão cintura-quadril com a dose de  $5 \times 10^{10}$  UFC/dia do micro-organismo após 8 e 12 semanas; o segundo observou redução na circunferência da cintura e do quadril em comparação com o grupo placebo para as doses de  $10^6$  e  $10^7$  UFC/g de leite fermentado (200 g/dia) após 8 e 12 semanas, redução que diminuía quatro semanas após o final do tratamento.

Apenas um estudo<sup>36</sup> avaliou circunferência do braço e não encontrou diferença significativa após a intervenção entre o grupo probiótico e placebo.

#### 4.2 COMPOSIÇÃO CORPORAL



Nove artigos (60%) mensuraram composição corporal. Desses, três artigos observaram redução na massa gorda superior à observada no grupo placebo.

Estes estudos foram realizados com tratamentos constituídos de  $1,62 \times 10^8$  UFC duas vezes ao dia de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 com dieta normocalórica em mulheres, sem alteração significativa na massa livre de gordura<sup>33</sup>; com  $5 \times 10^{10}$  UFC ao dia de *Lactobacillus gasseri* SBT2055<sup>20</sup>, que promoveu redução significativa na massa gorda, percentual de massa gorda e não alterou massa magra; e com 200 g ao dia de leite fermentado com  $10^6$  e  $10^7$  UFC/g de *Lactobacillus gasseri* SBT2055<sup>25</sup> que promoveu reduções significativas na massa gorda e percentual de gordura, mas observou redução na massa magra em ambos os grupos. O tratamento com  $1,39 \times 10^9$  UFC/dia de *Lactobacillus amylovorus* e  $1,08 \times 10^9$  UFC/dia de *Lactobacillus fermentum*<sup>35</sup> observou reduções, porém, não significativas entre os grupos.

Além disso, os dois estudos que utilizaram *Lactobacillus gasseri* SBT2055 nas doses de  $5 \times 10^{10}$  UFC ao dia<sup>20</sup> e de 200 g ao dia de leite fermentado com  $10^6$  e  $10^7$  UFC/g<sup>25</sup> avaliaram gordura visceral abdominal e gordura subcutânea abdominal. O primeiro observou redução significativa em comparação ao grupo placebo nas áreas de gordura total, subcutânea abdominal e visceral abdominal; o segundo observou redução significativa apenas na área de gordura visceral abdominal. Gordura visceral também foi avaliada em estudo com  $12 \times 10^9$  UFC ao dia de *Lactobacillus rhamnosus* GG<sup>37</sup>, porém não encontrou-se alteração significativa entre grupos.

Os estudos que não observaram alteração significativa na massa gorda foram realizados com 0,4 log UFC de *Lactobacillus plantarum* TENSIA<sup>29</sup>; com  $10^{10}$  UFC/dia de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 ATCC SD5208<sup>39</sup>; com duas cápsulas ao dia de  $5 \times 10^9$  células de *Streptococcus thermophilus* (KCTC 11870BP), *Lactobacillus plantarum* (KCTC 10782BP), *Lactobacillus acidophilus* (KCTC 11906BP), *Lactobacillus rhamnosus* (KCTC 12202BP), *Bifidobacterium lactis* (KCTC 11904BP), *Bifidobacterium longum* (KCTC 12200BP) e *Bifidobacterium breve* (KCTC 12201BP)<sup>26</sup>.

Apenas um estudo observou aumento similar entre os diversos grupos na massa gorda com 450 ml ao dia de iogurte fermentado com  $6 \times 10^7$  UFC/ml de *Enterococcus faecium* e  $1 \times 10^9$  UFC/ml de duas cepas de *Streptococcus thermophilus* ou fermentado com  $10 \times 10^7$  UFC/ml de duas cepas de *Streptococcus thermophilus* e  $2 \times 10^7$  UFC/ml de duas cepas de *Lactobacillus acidophilus*<sup>38</sup>.

## 5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos observou-se um grande aumento em publicações relacionadas ao

uso de probióticos em diversas áreas da saúde. Em especial, a ligação entre excesso de peso e desequilíbrios na microbiota intestinal tem tido destaque, com potencial uso de probióticos no tratamento da obesidade. A presente revisão sistemática da literatura possibilitou o reconhecimento dos principais micro-organismos que vêm sendo estudados para o tratamento do excesso de peso em humanos. Os principais achados estão relacionados à capacidade de algumas cepas em reduzir o peso corporal e medidas antropométricas de circunferência da cintura e quadril, bem como medidas de composição corporal de massa gorda, gordura visceral abdominal e gordura subcutânea abdominal.

Dentre os micro-organismos utilizados nos estudos, as cepas identificadas como potenciais probióticos com efeitos anti-obesidade são de *Lactobacillus gasseri* SBT2055<sup>20, 25</sup>, que demonstrou capacidade de reduzir gordura total, gordura visceral abdominal, gordura subcutânea abdominal (apenas com doses de  $5 \times 10^{10}$  UFC ao dia), peso corporal, circunferência da cintura e do quadril, razão cintura-quadril, percentual de gordura e massa gorda, resultados não observados no grupo placebo, em dois estudos realizados pela mesma equipe de pesquisadores; e cepas de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724<sup>33</sup>, que provocou redução significativa no peso corporal e na massa gorda em mulheres quando comparado ao grupo placebo.

Mecanismos hipotetizados como possíveis responsáveis pelas ações de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 incluem inibição da absorção de lipídeos e aumento da excreção fecal de ácidos graxos e esteroides<sup>40, 41</sup>. Outro mecanismo possível para os efeitos observados é a redução no estado inflamatório corporal com melhoria do ambiente intestinal<sup>20</sup>. Obesidade está intimamente associada com um processo de inflamação crônica caracterizada por produção anormal de citocinas e ativação de uma rede de sinalização inflamatória<sup>42</sup>. A origem da inflamação associada à obesidade ainda precisa ser melhor compreendida, porém, a composição de micro-organismos intestinais é demonstrada como um dos fatores responsáveis. Isso porque o aumento de espécies produtoras de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), um componente da parede celular de bactérias gram negativas, que pode ser derivado de uma dieta rica em gordura, promove dano à barreira intestinal, com aumento das concentrações de LPS plasmático, promovendo ativação de macrófagos, com consequente produção de citocinas inflamatórias no intestino, além de aumento nos níveis de ácidos graxos livres no fígado, tecido adiposo e muscular, com recrutamento de TNF- $\alpha$  e macrófagos produtores de citocinas pró-inflamatórias. Esse mecanismo tem sido postulado como envolvido na progressão da obesidade e no desenvolvimento de suas complicações, como o diabetes<sup>43</sup>. A ação de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 já foi evidenciada em ratos e, além de reduzir peso corporal e massa de tecido

adiposo, demonstrou capacidade de inibir genes pró-inflamatórios no tecido adiposo epididimal e genes lipogênicos no fígado. Assim, a melhora do estado inflamatório do tecido adiposo poderia ser responsável pelos efeitos anti-obesidade observados<sup>44</sup>. A atividade anti-inflamatória também foi proposta como mecanismo de ação para os efeitos benéficos em obesidade para outros micro-organismos probióticos, como demonstrado em estudo realizado com ratos obesos alimentados com dieta ocidental em que a administração de *Lactobacillus reuteri* ATCC provocou o bloqueio do acúmulo patológico de gordura abdominal e alterou o perfil pró-inflamatório dos animais<sup>24</sup>.

Outro efeito fisiológico que poderia levar a uma redução na obesidade abdominal seria através da interação entre *Lactobacillus gasseri* SBT2055 e células epiteliais intestinais (IEC), que constituem a maior parte da parede intestinal<sup>25</sup>. Essas células têm a capacidade de reconhecer componentes microbianos através *toll like receptors* (TLR), sendo esta uma relação importante para a manutenção da homeostase intestinal<sup>45</sup>. Alterações na homeostase foram demonstradas em modelo animal, causadas pela associação de micro-organismos e dieta rica em gordura, precedendo ganho de peso e obesidade<sup>46</sup>. Desta forma, sugere-se que o probiótico é reconhecido pelo IEC, contribuindo então para a melhoria dos mecanismos anti-inflamatórios e de manutenção da integridade do IEC e, conseqüentemente, para a redução da adiposidade abdominal<sup>25</sup>. Mesmo a colonização transitória com *Lactobacillus gasseri* SBT2055, através do consumo frequente e de longo prazo, pode permitir efeitos fisiológicos significativos<sup>25</sup>. Entretanto, pesquisas adicionais ainda são necessárias para esclarecer melhor os mecanismos subjacentes aos efeitos observados até o momento.

Em relação a *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724, hipotetiza-se que seus efeitos de redução no peso corporal e massa gorda poderiam ser devidos a alterações na composição da microbiota intestinal, com redução significativa, observadas apenas em mulheres, na abundância de bactérias da família Lachnospiraceae<sup>33</sup>. A família Lachnospiraceae pertence ao filo dos Firmicutes e vem sendo relacionada à obesidade em diversos estudos. Uma cepa de bactérias pertencentes a esta família foi identificada em ratos obesos e a colonização de ratos *germ-free* com essa bactéria provocou um maior aumento na massa de tecido adiposo mesentérico e hepático<sup>47</sup>. Membros da família Lachnospiraceae são presentes em maior quantidade em ratos alimentados com dieta rica em gordura em comparação com ratos controle e sua presença é diminuída com perda de peso, permanecendo em um estado intermediário entre ratos com alimentação controle e ratos alimentados com dieta rica em gordura<sup>48</sup>. Estudos realizados em humanos também demonstram alteração na proporção de bactérias da família Lachnospiraceae, como

constatado em estudo que observou redução no grupo de Firmicutes *Roseburia* e *Eubacterium rectales* durante perda de peso<sup>49</sup>. Curiosamente, membros da família Lachnospiraceae são produtores de butirato, com *Roseburia* ssp. como um dos principais produtores deste ácido graxo de cadeia curta (AGCC)<sup>50</sup>.

Os ácidos graxos de cadeia curta consistem principalmente em acetato, propionato e butirato e são produzidos a partir de fibras no cólon por bactérias. Esses AGCC representam uma fonte adicional de energia, podendo fornecer cerca de 10% do aporte calórico diário<sup>3</sup>. Uma maior extração de energia a partir da dieta é proposta como um dos fatores relacionados à microbiota que poderiam promover a obesidade e tem sido observada em diversos estudos. Turnbaugh *et al.* identificaram que o microbioma presente em ratos obesos possui maior abundância de sequências Archea, que aumenta a eficiência da fermentação bacteriana, é rico em sequências que codificam enzimas envolvidas nas etapas iniciais da quebra de polissacarídeos dietéticos não digeríveis e é rico em sequências que codificam proteínas que geram acetato e butirato, os produtos finais da fermentação bacteriana<sup>14</sup>. Estudo com 98 participantes identificou que a concentração de AGCC em indivíduos obesos foi 20% maior do que em indivíduos magros e que o maior aumento foi de propionato (41%), seguido por butirato (28%)<sup>51</sup>. Assim, de acordo com resultados obtidos na literatura, a redução de bactérias da família Lachnospiraceae poderia levar a uma menor extração de energia a partir da dieta, levando à redução de peso e massa gorda.

Além disso, achados menos impactantes foram encontrados para cápsula de probióticos composta por sete espécies de bactérias produtoras de ácido láctico e bifidobactérias combinada com fitoterapia que reduziu peso corporal e circunferência da cintura, porém sem diferença significativa entre os grupos probiótico e placebo<sup>26</sup>. Resultados de redução no IMC com *Lactobacillus plantarum* TENSIA foram obtidos por redução na quantidade de água corporal, fator que poderia ser benéfico, uma vez que a população em estudo era hipertensa e assim existiria a possibilidade de prevenir retenção hídrica<sup>29</sup>.

A presente revisão contemplou também o uso de probióticos em situações especiais, como o pós-operatório de *bypass* gástrico Roux-en-Y, com redução significativamente maior de peso corporal no grupo tratado com espécies de *Lactobacillus* após três meses da cirurgia<sup>34</sup>. Os autores hipotetizam que o possível mecanismo de ação estaria relacionado à alteração da microbiota com redução na extração de energia da dieta, uma vez que foi observado um crescimento bacteriano excessivo significativamente menor no grupo tratado com o probiótico. Outra possibilidade seria a melhora na motilidade gastrointestinal que permitiria assim uma alimentação mais saudável. Alterações na motilidade intestinal vêm sendo relacionadas ao uso de probióticos por diversos estudos. Foi observada redução no

tempo de trânsito intestinal em indivíduos tratados com *Bifidobacterium lactis* HN019<sup>52</sup> e com *Lactobacillus casei* Shirota<sup>53</sup>. Apesar dos resultados benéficos em 3 meses observados no estudo de Woodard *et al.*, não foram observadas diferenças em 6 meses de tratamento e não foram identificadas as cepas de *Lactobacillus* utilizadas. Como já bem determinado pela literatura e reafirmado pela OMS, os efeitos de probióticos são cepa específicos, sendo necessária, minimamente, sua correta identificação para determinação de relações de causa-efeito<sup>17</sup>.

Apesar do crescente número de estudos realizados em modelos animais relacionando o uso de probióticos e obesidade, é importante destacar que a relativa escassez de estudos realizados em humanos, a heterogeneidade observada nas intervenções realizadas, nas doses e formas de administração, no tamanho amostral e nas características dos participantes são fatores limitantes na obtenção de informações conclusivas. Uma limitação do presente estudo foi a utilização de apenas uma base de dados para revisão da literatura, com possível perda de algum estudo importante para a construção dos conhecimentos a respeito do tema. Entretanto, este trabalho é o primeiro a sumarizar, de forma sistemática, com revisão atual e relativamente bastante abrangente da literatura de forma a demonstrar os benefícios associados ao uso de probióticos sobre parâmetros de adiposidade.

## 6 CONCLUSÃO

Evidências atuais em humanos, complementarmente às obtidas através de estudos em modelos animais deixam claro que, de fato existe relação entre a manipulação da microbiota intestinal e obesidade. Porém, as evidências são escassas e, devido à heterogeneidade entre os estudos, tanto no que diz respeito às cepas utilizadas, quanto a doses, formas de administração, tempo de intervenção e características da população em estudo, os resultados ainda são controversos, dificultando a formulação de recomendações a serem adotadas na prática profissional.

Até o momento, os micro-organismos que apresentaram efeitos mais consistentes no tratamento de variáveis relacionadas à obesidade foram *Lactobacillus gasseri* SBT2055, utilizado em leite fermentado (200g ao dia), com doses a partir de  $10^6$  UFC/g e *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724, administrado na forma de cápsulas com  $1,62 \times 10^8$  UFC, duas vezes ao dia. Com base nestas considerações, mais estudos são necessários para determinar relações causais, com foco em determinadas cepas e testes com doses decrescentes, para determinar com segurança quais são os micro-organismos com atividade anti-obesidade e em que doses, formas de administração e dieta apresentam seus

efeitos potencializados. Além disso, ainda são desconhecidas intervenções de longo prazo com uso de probióticos no tratamento da obesidade.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO [Internet]. Obesity and overweight. Fact sheet N°311, [acesso em 2014 out 22]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>>.
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2013; 00:000–000. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
3. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, o'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity. *Gut Microbes* . 2012; 3(3): 186-202. doi: 10.4161/gmic.20168.
4. Lee YK, Mazmanian SK. Has the Microbiota Played a Critical Role in the Evolution of the Adaptive Immune System? *Science*. 2010; 330(6012): 1768–1773. doi: 10.1126/science.1195568.
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 2007; 449(7164): 804–810. doi:10.1038/nature06244.
6. Mackowiak PA. Recycling Metchnikoff probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Frontiers in public health*. 2013; 1 : 52. doi: 10.3389/fpubh.2013.00052.
7. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2008; 134(2): 577–594. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
8. Dethlefsen L, Mcfall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007; 449: 811-818. doi:10.1038/nature06245.

9. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415): 220–230. doi:10.1038/nature11550.
10. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013; 341(6141). doi:10.1126/science.1237439.
11. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 2011; 334(6052): 105–108. doi:10.1126/science.1208344.
12. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro- Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics: Targets and Therapy*. 2011; 5: 71-86. doi: 10.2147/BTT.S19099.
13. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS*. 2005; 102(31): 11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
14. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444: 1027-1031. |doi:10.1038/nature05414.
15. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet- induced obesity. *Cell Host Microbe*. 2008; 3(4): 213–223. doi:10.1016/j.chom.2008.02.015.
16. Arora T, Anastasovska J, Gibson G, Tuohy K, Sharma RK, Bell J, et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 supplementation on the progression of obesity in diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition*. 2012; 108: 1382–1389. doi:10.1017/S0007114511006957.
17. FAO WHO [internet]. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002.[acesso 2014 mai 05]. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>>.

18. FAO, WHO [internet]. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001 [acesso 2014 abr 14]. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.
19. Parracho H, McCartney AL, Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007; 66(3): 405-411. doi:10.1017/S0029665107005678.
20. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai 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*. 2010; 64: 636-643. doi:10.1038/ejcn.2010.19.
21. Park J-E, Oh S-H, Cha, Y-S. *Lactobacillus plantarum* LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. *Journal of Applied Microbiology*. 2013; 116: 145-156. doi:10.1111/jam.12354
22. Kang J-H, Yun S-I, Park M-H, Park J-H, Jeong S-Y, Park H-O. Anti-Obesity Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in High-Sucrose Diet-Induced Obese Mice. *PLOS ONE*. 2013; 8(1): E54617. doi:10.1371/journal.pone.0054617.
23. Park D-Y, Ahn Y-T, Park S-H, Huh C-S, Yoo S-R, Yu R, et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in Diet-Induced Obese Mice Is Associated with Gut Microbial Changes and Reduction in Obesity. *PLOS ONE*. 2013; 8(3): e59470. doi:10.1371/journal.pone.0059470.
24. Poutahidis T, Kleiweitfeld M, Smillie C, Levkovich T, Perrotta A, Bhela S, et al. Microbial Reprogramming Inhibits Western Diet- Associated Obesity. *PLOS ONE*. 2013; 8(7): E68596. doi:10.1371/journal.pone.0068596
25. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2013; 110: 1696–1703. doi:10.1017/S0007114513001037.



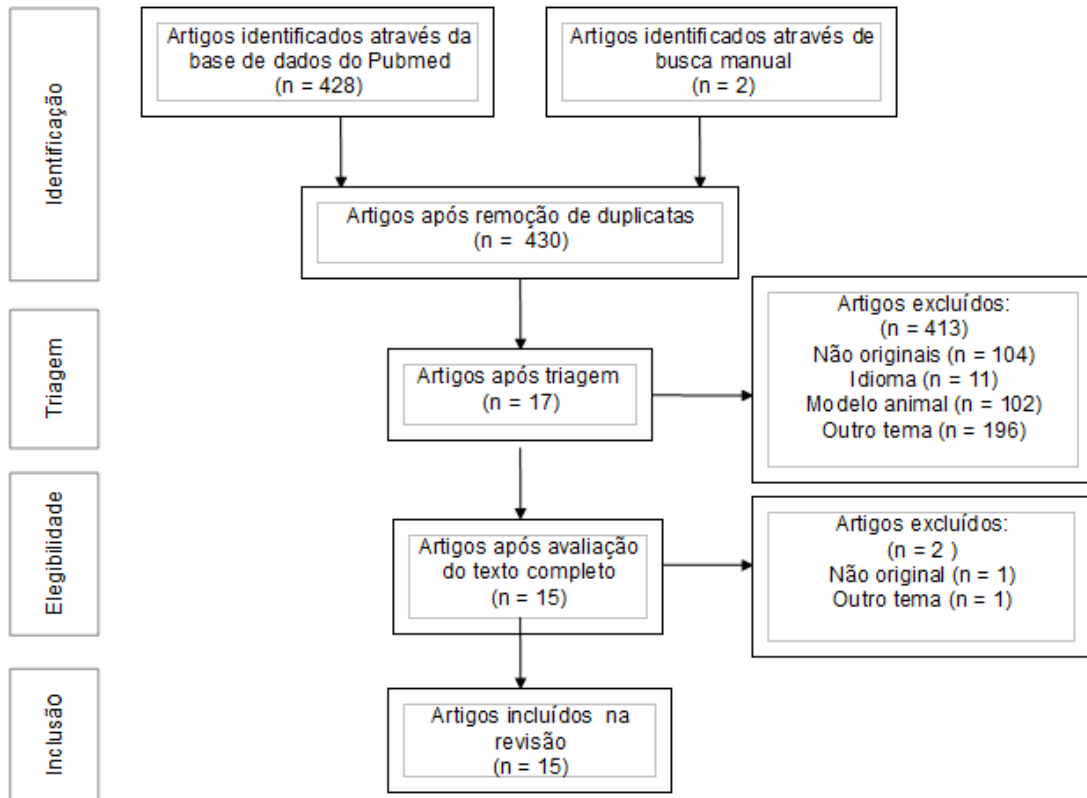
26. Lee SJ, Bose S, Seo J-G, Chung Y-S, Lim C-Y, Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2014; XXX: 1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2013.12.006.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
28. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66(10): 1110-1115. doi: 10.1038/ejcn.2012.103.
29. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepetova J, 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*. 2013; 12:138. doi: 10.1186/1475-2891-12-138.
30. Tripolt NJ, Leber B, Blattl D, Eder M, Wonisch W, Scharnagl H, et al. Short communication: Effect of supplementation with *Lactobacillus casei* Shirota on insulin sensitivity,  $\beta$ -cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome--a pilot study. *J. Dairy Sci*. 2013; 96(1): 89-95. doi: 10.3168/jds.2012-5863.
31. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi S, Esmailzadeh A. Effect of Multispecies Probiotic Supplements on Metabolic Profiles, hs-CRP, and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63(1-2):1-9. doi: 10.1159/000349922
32. Jones ML, Martoni CJ, Tamber S, Parent M, Prakash S. Evaluation of safety and tolerance of microencapsulated *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 in a yogurt formulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(6): 2216-2223. doi: 10.1016/j.fct.2012.03.010.

33. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *British Journal of Nutrition*. 2014; 111: 1507–1519. doi:10.1017/S0007114513003875.
34. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(7): 1198-1204. doi: 10.1007/s11605-009-0891-x.
35. Omar JM, Chan Y-M, Jones ML, Prakash S, Jones PJH. *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus amylovorus* as probiotics alter body adiposity and gut microflora in healthy persons. *Journal of Functional Foods*. 2013; 5(1): 116–123. doi: 10.1016/j.jff.2012.09.001.
36. Zarrati M, Shidfar F, Nourijelyani K, Mofid V, Hossein zadeh-Attar MJ, Bidad K, 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*. 2013; 39(6): 633-643. doi 10.1002/biof.1128.
37. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(6):740-7433. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821f9b85.
38. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 54 (4): 288-297.
39. Gøbel RJ1, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(6): 673-678. doi: 10.1097/MPG.0b013e318263066c.
40. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr*. 2008; 99(5):1013-1017. doi: 10.1017/S0007114507839006.

41. Hamad EM, Sato M, Uzu K, Yoshida T, Higashi S, Kawakami H, et al. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br J Nutr.* 2009; 101(5): 716-724. doi: 10.1017/S0007114508043808.
42. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860-867. doi:10.1038/nature05485.
43. Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH, Lamontagne L. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014. doi: 10.1002/dmrr.2617.
44. Miyoshi M, Ogawa A, Higurashi S, Kadooka Y. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice. *Eur J Nutr.* 2014; 53(2): 599-606. doi: 10.1007/s00394-013-0568-9.
45. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of Commensal Microflora by Toll-Like Receptors Is Required for Intestinal Homeostasis. *Cell.* 2004; 118 (2): 229–241.
46. Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PloS One.* 2010; 5(8): e12191. doi: 10.1371/journal.pone.0012191.
47. Kameyama K, Itoh K. Intestinal Colonization by a Lachnospiraceae Bacterium Contributes to the Development of Diabetes in Obese Mice. *Microbes Environ.* 2014; 00(0):000-000. doi 10.1264/jsme2.ME14054.
48. Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(4): 738-747. doi: 10.1038/oby.2011.111.

49. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(11): 1720-1724. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
50. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009; 294(1): 1-8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
51. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1): 190-195. doi: 10.1038/oby.2009.167.
52. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46(9): 1057-1064. doi: 10.3109/00365521.2011.584895.
53. Krammer HJ, Seggern H, Schaumburg J, Neumer F. Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. *Coloproctology*. 2011; 33: 109–113. doi: 10.1007/s00053-011-0177-0.

**Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos que investigaram o impacto de intervenções com probióticos sobre marcadores de obesidade em humanos.**



**Tabela 1: Estudos que investigaram o impacto de intervenções com probióticos sobre marcadores de obesidade em humanos.**

Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Agerholm-Larsen et al., 2000	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	73 homens e mulheres pré-menopausa dinamarqueses saudáveis, com idades entre 18 e 55 anos, pressão arterial normal e excesso de peso ( $25,0 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 37,5 \text{ kg/m}^2$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo G: 450ml/dia de GAIO® (<math>6 \times 10^7</math> UFC/ml <i>Enterococcus faecium</i> + <math>1 \times 10^9</math> UFC/ml de 2 cepas de <i>Streptococcus thermophilus</i>)</li> <li>- Grupo StLa: 450ml/dia de StLa (<math>10 \times 10^7</math> UFC/ml de 2 cepas de <i>Streptococcus thermophilus</i> + <math>2 \times 10^7</math> UFC/ml de 2 cepas de <i>Lactobacillus acidophilus</i>)</li> <li>- Grupo StLr: 450ml/dia de StLr (<math>8 \times 10^8</math> UFC/ml de duas cepas de <i>Streptococcus thermophilus</i> + <math>2 \times 10^8</math> UFC/ml de uma cepa de <i>Lactobacillus rhamnosus</i>)</li> <li>- Grupo PY: 450ml/dia de iogurte placebo (quimicamente fermentado)</li> <li>- Grupo PP: 2 pílulas placebo ao dia</li> <li>- Duração: 8 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento no PC nos grupos PY (<math>0,73 \pm 0,23 \text{ kg}</math>), G (<math>0,58 \pm 0,22 \text{ kg}</math>) e PP (<math>1,35 \pm 0,14 \text{ kg}</math>) (<math>p &lt; 0,05</math>), porém ausência de diferença significativa entre os 5 grupos (<math>p = 0,14</math>) na semana 4</li> <li>- Aumento do PC em todos os grupos (<math>p &lt; 0,05</math>), exceto no grupo PY (<math>p = 0,06</math>), porém ausência de diferenças entre os grupos (<math>p = 0,81</math>) na semana 8</li> <li>- Aumento na massa gorda nos grupos StLa, G e PP (<math>p &lt; 0,05</math>), porém ausência de diferenças significativas entre os grupos (<math>p = 0,81</math>) na semana 8</li> <li>- Aumento na RCQ na semana 8 nos grupos StLa e StLr (<math>p &lt; 0,05</math>), porém ausência de diferenças entre os grupos (<math>p = 0,20</math>)</li> </ul>
Woodard et al., 2009	Ensaio clínico randomizado	44 pacientes americanos obesos mórbidos submetidos a <i>bypass</i> gástrico Roux-en-Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo probiótico: 1 comprimido ao dia de suplemento probiótico Puritan's Pride® (<math>2,4 \times 10^{12}</math> células vivas de espécies de <i>Lactobacillus</i>) por 6 meses</li> <li>- Grupo controle: sem intervenção de probiótico, mas sem placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perda de peso significativamente maior no grupo probiótico 3 meses pós-operatório (<math>47,68\%</math> vs. <math>38,55\%</math> no grupo controle, <math>p = 0,0222</math>)</li> <li>- No mês 6 de pós-operatório: perda de peso no grupo probiótico = <math>67,15\%</math> vs. grupo controle = <math>60,78\%</math> (<math>p = 0,2730</math>)</li> </ul>

Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Kadooka et al., 2010	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo	87 adultos japoneses saudáveis, com IMC entre 24,2 e 30,7 kg/m <sup>2</sup> , área de gordura visceral abdominal entre 81,2 e 178,5 cm <sup>2</sup> e com idades entre 33 e 63 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo probiótico: 2 porções de 100g ao dia de leite fermentado contendo <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (5 x 10<sup>10</sup> UFC/100g)</li> <li>- Grupo controle: 2 porções de 100g ao dia de leite fermentado sem <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055</li> <li>- Duração: 12 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução significativa na semana final com o uso de probióticos nas áreas de gordura visceral (-5,8cm<sup>2</sup> grupo probiótico vs. +1,4 cm<sup>2</sup> grupo placebo, p&lt;0,01), subcutânea (-7,4cm<sup>2</sup> grupo probiótico vs. -1,3 cm<sup>2</sup> grupo placebo, p&lt;0,05) e total (-13,2cm<sup>2</sup> grupo probiótico vs. +0,1 cm<sup>2</sup> grupo placebo, p&lt;0,01)</li> <li>- Redução significativa na semana final com o uso de probióticos no PC (-1,1kg grupo probiótico vs. +0,3kg grupo placebo, p&lt;0,001), IMC (-0,4kg/m<sup>2</sup> grupo probiótico vs +0,1kg/m<sup>2</sup> grupo placebo, p&lt;0,001), CC (-1,7cm grupo probiótico vs. 0,0cm grupo placebo, p&lt;0,001), CQ (-1,5cm grupo probiótico vs. -0,3cm grupo placebo, p&lt;0,001) e RCQ (-0,004 cm grupo probiótico vs. 0,003 cm grupo placebo, p&lt;0,01) , massa de gordura corporal (-0,8kg grupo probiótico vs. +0,3kg grupo placebo, p&lt;0,05) e no % de gordura corporal (-0,5% grupo probiótico vs. +0,2% grupo placebo, p&lt;0,05)</li> <li>- Ausência de alteração significativa na massa magra em ambos os grupos</li> </ul>
Vajro et al., 2011	Estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	20 crianças com idades médias de 10,7 ± 2,1 anos, com IMC > percentil 95 para idade e sexo, com alterações hepáticas persistentes (>3 meses) causadas pela obesidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo probiótico: pílula com 12 x 10<sup>9</sup> UFC/dia de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG</li> <li>- Grupo placebo: pílula placebo indistinguível do probiótico</li> <li>- Duração: 8 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de alteração significativa (p&gt;0,05) no PC, escore z de IMC e gordura visceral</li> </ul>

Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Jones et al., 2012	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	120 adultos de Praga e República Checa levemente hipercolesterolemicos (LDL > 3,4 mmol/l, TG < 4,0 mmol/l) com idades entre 18 e 74 anos e IMC entre 22,0 e 32,0 kg/m <sup>2</sup>	- Grupo probiótico: iogurte com 5 x 10 <sup>10</sup> UFC/de <i>Lactobacillus reuteri</i> NCIMB 30242 micro encapsulado duas vezes ao dia - Grupo placebo: iogurte sem <i>Lactobacillus reuteri</i> NCIMB 30242 duas vezes ao dia	- Ausência de alterações significativas (p> 0,05) no peso e IMC
Leber et al., 2012	Estudo piloto aberto randomizado, controlado	28 adultos recrutados do ambulatório da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo da Universidad e de Medicina de Graz (Áustria) com síndrome metabólica e 10 controles saudáveis	- Grupo probiótico: 3 frascos ao dia de YAKULT light contendo 10 <sup>8</sup> UFC/ml de <i>Lactobacillus casei</i> Shirota por 3 meses - Grupo padrão: ausência de suplementação probiótica	- Ausência de alterações no IMC e CC
Gøbel et al., 2012	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	50 adolescentes dinamarqueses obesos, com idades entre 12 e 15 anos	1 cápsula com 10 <sup>10</sup> UFC/dia de <i>Lactobacillus salivarius</i> Ls-33 ATCC SD5208 ou placebo - Duração: 12 semanas	- Ausência de alteração significativa no escore z de IMC-para-idade, CC, CQ, RCQ e percentual de gordura corporal em ambos os grupos



Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Sharafettinov et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	40 adultos internados em Instituto de Nutrição (Russian Academy of Medical Sciences) com idades entre 30 e 69 anos, com síndrome metabólica (obesidade e HAS, sem doenças crônicas descompensadas)	Dieta hipocalórica suplementada com 50g/dia de queijo contendo <i>Lactobacillus plantarum</i> TENSIA (10,4 log UFC) ou com 50g/dia de queijo placebo - Duração: 3 semanas	- Redução no PC (-5,7 vs. -4,4 kg, p = 0,083) e IMC (-2 vs. -1,6 kg/m <sup>2</sup> , p=0,031) comparando o grupo probiótico com o grupo placebo - Ausência de diferença significativa em composição corporal de água, massa gorda, massa muscular e RCQ entre os grupos probiótico e controle
Omar et al., 2013	Ensaio clínico randomizado tipo cross-over, duplo-cego, controlado por placebo	28 canadenses saudáveis e com excesso de peso (IMC entre 25 e 32 kg/m <sup>2</sup> ) e com idades entre 18 e 60 anos	- Grupo LA: 110g de iogurte/dia contendo 1,39 × 10 <sup>9</sup> UFC de <i>Lactobacillus amylovorus</i> BSH-ativo micro encapsulado + dieta controlada (35% lipídeos, 15% proteínas, 50% CHO) - Grupo LF: 110g de iogurte/dia contendo 1,08 × 10 <sup>9</sup> UFC de <i>Lactobacillus fermentum</i> FAE-ativo micro encapsulado + dieta controlada (35% lipídeos, 15% proteínas, 50% CHO) - Grupo controle: 100g de iogurte controle/dia + dieta controlada (35% lipídeos, 15% proteínas, 50% CHO) - 3 fases de 43 dias + 6 semanas de <i>wash out</i>	- Ausência de diferenças significativas no PC, massa magra total e massa gorda total - A massa gorda total diminuiu em 3% (36,4 ± 2,8 a 35,4 ± 2,9 kg; p=0,05) no grupo LF; em 4% (33,3 ± 2,9 a 31,9 ± 2,9 kg; p=0,01) no grupo LA; e em 1% (29,6 ± 3,1 a 29,3 ± 3,1 kg; p=0,05) no grupo placebo a partir da linha de base (sem diferença significativa entre os grupos)

Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Asemi et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	60 homens e mulheres iranianos com diagnóstico de diabetes tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo probiótico: 1 cápsula ao dia de suplemento probiótico multiespécies (<math>2 \times 10^9</math> UFC <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <math>7 \times 10^9</math> UFC <i>Lactobacillus casei</i>, <math>1,5 \times 10^9</math> UFC <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <math>2 \times 10^8</math> UFC <i>Lactobacillus bulgaricus</i>, <math>2 \times 10^{10}</math> UFC <i>Bifidobacterium breve</i>, <math>7 \times 10^9</math> UFC <i>Bifidobacterium longum</i>, <math>1,5 \times 10^9</math> UFC <i>Streptococcus thermophilus</i>), sem identificação de cepas</li> <li>- Grupo placebo: 1 cápsula ao dia, sem cepas de bactérias</li> <li>- Duração: 8 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de alterações significativas no PC e IMC em ambos os grupos</li> <li>- Ausência de diferenças significativas na média de peso corporal e IMC entre os grupos antes e após a intervenção</li> </ul>
Zarrati et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	75 homens e mulheres iranianos, com sobrepeso ou obesidade, com idades entre 20 e 50 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo RLCD: 200g/dia de iogurte regular (<i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i>) + dieta de baixa caloria</li> <li>- Grupo PLCD: 200g/dia de iogurte probiótico (<math>1 \times 10^8</math> UFC/ml <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <math>1 \times 10^8</math> UFC/ml <i>Lactobacillus casei</i> DN001, <math>1 \times 10^8</math> UFC/ml <i>Bifidobacterimlactis</i> BB12) + dieta de baixa caloria</li> <li>- Grupo PWLCD: 200g/dia de iogurte probiótico (<math>1 \times 10^8</math> UFC/ml <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <math>1 \times 10^8</math> UFC/ml <i>Lactobacillus casei</i> DN001, <math>1 \times 10^8</math> UFC/ml <i>Bifidobacterimlactis</i> BB12) sem dieta de baixa caloria</li> <li>- Tempo de intervenção: 8 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de diferenças significativas entre os grupos para RCQ e CB</li> <li>- Redução no PC nos grupos que receberam dieta de baixas calorias</li> <li>- Redução estatisticamente significativa em IMC (PLCD inicial: <math>33,8 \pm 6,35</math>; final: <math>32,25 \pm 6,31</math> e PWLCD inicial: <math>32 \pm 3,62</math>, final <math>32 \pm 3,65</math>) e CC entre os grupos PLCD (inicial: <math>113,28 \pm 18,44</math>; final: <math>110,5 \pm 19</math>) e PWLCD (inicial: <math>112 \pm 10,88</math>, final: <math>112 \pm 10,73</math>) (<math>p &lt; 0.001</math>), e entre os grupos RLCD (CC: inicial: <math>110,3 \pm 13</math>; final: <math>108 \pm 12,68</math>/ IMC: inicial: <math>33,9 \pm 6,73</math>; final: <math>32 \pm 6,53</math>) e PWLCD (CC: inicial: <math>112 \pm 10,88</math>, final: <math>112 \pm 10,73</math>/ IMC: inicial: <math>32 \pm 3,62</math>, final: <math>32 \pm 3,65</math>) (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Ausência de diferenças estatisticamente significativas nas mudanças de PC, IMC e CQ entre o grupo RLCD e PLCD</li> <li>- Somente a redução na CC foi maior no grupo PLCD comparando com RLCD (-2,78 e -2,3) (<math>p = 0,7</math>)</li> </ul>

Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Kadooka et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado	210 adultos japoneses saudáveis (105 homens e 105 mulheres), com idades entre 35 e 60 anos, com áreas de gordura visceral entre 80,2 e 187,8 cm <sup>2</sup>	200g/dia de leite fermentado contendo: 10 <sup>7</sup> UFC/g de <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055, 10 <sup>6</sup> UFC/g de <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 ou 0 UFC/g de <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 - Duração: 12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de alterações na área de gordura subcutânea abdominal</li> <li>- Redução significativa nas áreas de gordura visceral abdominal do início do estudo às semanas 8 e 12 para as doses de 10<sup>6</sup> (-5,6%, p&lt;0,01 na semana 8 e -8,2%, p&lt;0,01 na semana 12) e 10<sup>7</sup> (-4,8%, p&lt;0,01 na semana 8 e -8,5%, p&lt;0,01 na semana 12), (comparação antes e depois intra-grupo)</li> <li>- Essas alterações nas áreas de gordura visceral abdominal foram significativas (p&lt;0,05) na semana 12 para as doses de 10<sup>6</sup> e 10<sup>7</sup>, comparando com o grupo controle</li> <li>- Reduções significativas também observadas para IMC (-1% semana 8; -1,6% semana 12), CC (-0,8% semana 8; -1,2% semana 12) e CQ (-0,5% semana 8; -0,9% semana 12) com doses de 10<sup>6</sup> (p&lt;0,01 nas semanas 8 e 12, intragrupo) e 10<sup>7</sup> (IMC: -0,6% semana 8; -1,1% semana 12 / CC: -0,9% semana 8; -1,4% semana 12 / CQ: -0,8% semana 8; -1,2% semana 12)(p&lt;0,01 nas semanas 8 e 12, intragrupo), diferentemente do grupo controle (p&lt;0,01)</li> <li>- 4 semanas após a conclusão do consumo, as diferenças no IMC, CC e CQ nos grupos de dose 10<sup>7</sup> e 10<sup>6</sup> tornou-se menor, perdendo a significância em relação ao grupo controle</li> <li>- Diminuição significativa na semana 12 na massa gorda para as doses de 10<sup>6</sup> (-2,2%) e 10<sup>7</sup> (-2,4%) (p&lt;0,01), diferentemente do grupo controle (p&lt;0,01)</li> <li>- 4 semanas após a conclusão do consumo, a quantidade de alterações na massa de gordura foram reduzidas e não mais significativas</li> </ul>

Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Tripolt et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo	28 indivíduos austríacos com síndrome metabólica	Três frascos de 65 ml por dia, contendo <i>Lactobacillus casei</i> Shirota em uma concentração de $10^8$ células/ml ou controle - Duração: 12 semanas	- Ausência de alterações significativas no IMC
Sanchez et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	125 homens e mulheres residentes na área da cidade de Quebec, entre 18 e 55 anos, com IMC entre 29 e 41 kg/m <sup>2</sup> , sem comorbidades	-2 cápsulas ao dia (30min antes almoço e jantar) de $1,62 \times 10^8$ UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724 ou placebo -fase1: dieta de 500kcal/dia por 12 semanas -fase2: dieta sem restrição calórica, calculada por nutricionista por 12 semanas	<p><u>Na amostra total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de alteração significativa no PC nas fases 1 e 2 (sem separação por sexo) e na massa gorda na fase 1, porém com redução na fase 2 (tto vs. placebo: -1,42kg; p=0,07)</li> <li>- Ausência de alteração significativa na massa livre de gordura em ambos os grupos, nas fases 1 e 2</li> </ul> <p><u>Em mulheres:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase 1: redução no PC (tto vs. placebo: -1,8kg; p=0,02) e gordura corporal (tto vs. placebo: -1,23kg, p=0,06)</li> <li>- Fase 2: redução peso corporal (tto vs. placebo: -2,6kg; p=0,02) e gordura corporal (tto vs. placebo: -2,54kg, p=0,01)</li> </ul> <p><u>Em homens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de alterações no peso e massa gorda durante fases 1 e 2</li> </ul>

Autores e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
Lee et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	50 mulheres coreanas com idade entre 19 e 65 anos, com IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> e CC > 85 cm	<p>- Grupo probiótico: 3g de <i>Bofutsushosan</i> (BTS) + 1 cápsula de probiótico Duolac 7 (5 x 10<sup>9</sup> células de <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP), <i>Lactobacillus plantarum</i> (KCTC 10782BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (KCTC 12202BP), <i>Bifidobacterium lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>Bifidobacterium longum</i> (KCTC 12200BP), e <i>Bifidobacterium breve</i> (KCTC 12201BP)), 2 vezes ao dia</p> <p>- Grupo placebo: 3g de BTS + 1 cápsula de placebo, 2 vezes ao dia</p> <p>- Duração: 8 semanas</p>	<p>- Não houve diferença significativa entre os dois grupos no PC, CC e na composição corporal após a intervenção</p> <p>- Ausência de diferença significativa na massa de gordura corporal entre os grupos</p>

**Legenda:** % - Percentual, AG - Ácidos graxos, BSH - Hidrolase de sais biliares, BTS - Bofutsushosan, CB - Circunferência do braço, CC - Circunferência da cintura, CHO - Carboidratos, CQ - Circunferência do quadril, CT - Colesterol total, FAE - Feruloil esterase, g - Grama, HAS - Hipertensão arterial sistêmica, HDL - Lipoproteína de alta densidade, IMC - Índice de massa corporal, kcal - Quilocalorias, kg - Quilograma, LDL - Lipoproteína de baixa densidade, log - Logaritmo, ml - Mililitros, PC - Peso corporal, RCQ - Razão cintura-quadril, TG - Triglicérides, tto - Tratamento, UFC - Unidades formadoras de colônia, vs. - Versus

## **ANEXO A – NORMAS DA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF NUTRITION**

### **1 ESCOPO E POLÍTICA**

A Revista de Nutrição é um periódico especializado que publica artigos que contribuem para o estudo da Nutrição em suas diversas subáreas e interfaces. Com periodicidade bimestral, está aberta a contribuições da comunidade científica nacional e internacional.

Os manuscritos podem ser rejeitados sem comentários detalhados após análise inicial, por pelo menos dois editores da Revista de Nutrição, se os artigos forem considerados inadequados ou de prioridade científica insuficiente para publicação na Revista.

### **2 CATEGORIA DOS ARTIGOS**

A Revista aceita artigos inéditos em português, espanhol ou inglês, com título, resumo e termos de indexação no idioma original e em inglês, nas seguintes categorias:

**Original:** contribuições destinadas à divulgação de resultados de pesquisas inéditas, tendo em vista a relevância do tema, o alcance e o conhecimento gerado para a área da pesquisa (limite máximo de 5 mil palavras).

**Especial:** artigos a convite sobre temas atuais (limite máximo de 6 mil palavras).

**Revisão (a convite):** síntese de conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, mediante análise e interpretação de bibliografia pertinente, de modo a conter uma análise crítica e comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa (limite máximo de 6 mil palavras). Serão publicados até dois trabalhos por fascículo.

**Comunicação:** relato de informações sobre temas relevantes, apoiado em pesquisas recentes, cujo mote seja subsidiar o trabalho de profissionais que atuam na área, servindo de apresentação ou atualização sobre o tema (limite máximo de 4 mil palavras).

**Nota Científica:** dados inéditos parciais de uma pesquisa em andamento (limite máximo de 4 mil palavras).

**Ensaio:** trabalhos que possam trazer reflexão e discussão de assunto que gere questionamentos e hipóteses para futuras pesquisas (limite máximo de 5 mil palavras).

Seção Temática (a convite): seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 10 mil palavras no total).

Categoria e a área temática do artigo: Os autores devem indicar a categoria do artigo e a área temática, a saber: alimentação e ciências sociais, avaliação nutricional, bioquímica nutricional, dietética, educação nutricional, epidemiologia e estatística, micronutrientes, nutrição clínica, nutrição experimental, nutrição e geriatria, nutrição materno-infantil, nutrição em produção de refeições, políticas de alimentação e nutrição e saúde coletiva.

### **3 PESQUISAS ENVOLVENDO SERES VIVOS**

Resultados de pesquisas relacionadas a seres humanos e animais devem ser acompanhados de cópia de aprovação do parecer de um Comitê de Ética em pesquisa.

### **4 REGISTROS DE ENSAIOS CLÍNICOS**

Artigos com resultados de pesquisas clínicas devem apresentar um número de identificação em um dos Registros de Ensaio Clínico validados pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Os autores devem indicar três possíveis revisores para o manuscrito. Opcionalmente, podem indicar três revisores para os quais não gostaria que seu trabalho fosse enviado.

### **5 PROCEDIMENTOS EDITORIAIS**

#### **5.1 AUTORIA**

A indicação dos nomes dos autores logo abaixo do título do artigo é limitada a 6. O crédito de autoria deverá ser baseado em contribuições substanciais, tais como concepção e desenho, ou análise e interpretação dos dados. Não se justifica a inclusão de nomes de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima.

Os manuscritos devem conter, na página de identificação, explicitamente, a contribuição de cada um dos autores.

## 5.2 PROCESSO DE JULGAMENTO DOS MANUSCRITOS

Todos os outros manuscritos só iniciarão o processo de tramitação se estiverem de acordo com as Instruções aos Autores. Caso contrário, serão devolvidos para adequação às normas, inclusão de carta ou de outros documentos eventualmente necessários.

Recomenda-se fortemente que o(s) autor(es) busque(m) assessoria lingüística profissional (revisores e/ou tradutores certificados em língua portuguesa e inglesa) antes de submeter(em) originais que possam conter incorreções e/ou inadequações morfológicas, sintáticas, idiomáticas ou de estilo. Devem ainda evitar o uso da primeira pessoa "meu estudo...", ou da primeira pessoa do plural "percebemos...", pois em texto científico o discurso deve ser impessoal, sem juízo de valor e na terceira pessoa do singular.

Originais identificados com incorreções e/ou inadequações morfológicas ou sintáticas serão devolvidos antes mesmo de serem submetidos à avaliação quanto ao mérito do trabalho e à conveniência de sua publicação.

## 5.3 PRÉ-ANÁLISE

A avaliação é feita pelos Editores Científicos com base na originalidade, pertinência, qualidade acadêmica e relevância do manuscrito para a nutrição.

Aprovados nesta fase, os manuscritos serão encaminhados aos revisores ad hoc selecionados pelos editores. Cada manuscrito será enviado para dois revisores de reconhecida competência na temática abordada, podendo um deles ser escolhido a partir da indicação dos autores. Em caso de desacordo, o original será enviado para uma terceira avaliação.

Todo processo de avaliação dos manuscritos terminará na segunda e última versão.

O processo de avaliação por pares é o sistema de blind review, procedimento sigiloso quanto à identidade tanto dos autores quanto dos revisores. Por isso os autores deverão empregar todos os meios possíveis para evitar a identificação de autoria do manuscrito.

Os pareceres dos revisores comportam três possibilidades: a) aprovação; b)



recomendação de nova análise; c) recusa. Em quaisquer desses casos, o autor será comunicado.

Os pareceres são analisados pelos editores associados, que propõem ao Editor Científico a aprovação ou não do manuscrito.

Manuscritos recusados, mas com possibilidade de reformulação, poderão retornar como novo trabalho, iniciando outro processo de julgamento.

## **6 CONFLITO DE INTERESSE**

No caso da identificação de conflito de interesse da parte dos revisores, o Comitê Editorial encaminhará o manuscrito a outro revisor ad hoc.

### **6.1 MANUSCRITOS ACEITOS**

Manuscritos aceitos poderão retornar aos autores para aprovação de eventuais alterações, no processo de editoração e normalização, de acordo com o estilo da Revista.

### **6.2 PROVAS**

Serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar ao Núcleo de Editoração na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.

## **7 PREPARO DO MANUSCRITO**

### **7.1 SUBMISSÃO DE TRABALHOS**

Serão aceitos trabalhos acompanhados de carta assinada por todos os autores, com descrição do tipo de trabalho e da área temática, declaração de que o trabalho está sendo submetido apenas à Revista de Nutrição e de concordância com a cessão de direitos autorais e uma carta sobre a principal contribuição do estudo para a área.

Caso haja utilização de figuras ou tabelas publicadas em outras fontes, deve-se anexar

documento que ateste a permissão para seu uso.

Enviar os manuscritos via site <<http://www.scielo.br/rn>>, preparados em espaço entrelinhas 1,5, com fonte Arial 11. O arquivo deverá ser gravado em editor de texto similar ou superior à versão 97-2003 do Word (Windows).

É fundamental que o escopo do artigo não contenha qualquer forma de identificação da autoria, o que inclui referência a trabalhos anteriores do(s) autor(es), da instituição de origem, por exemplo.

O texto deverá contemplar o número de palavras de acordo com a categoria do artigo. As folhas deverão ter numeração personalizada desde a folha de rosto (que deverá apresentar o número 1). O papel deverá ser de tamanho A4, com formatação de margens superior e inferior (no mínimo 2,5cm), esquerda e direita (no mínimo 3cm).

Os artigos devem ter, aproximadamente, 30 referências, exceto no caso de artigos de revisão, que podem apresentar em torno de 50. Sempre que uma referência possuir o número de Digital Object Identifier (DOI), este deve ser informado.

Versão reformulada: a versão reformulada deverá ser encaminhada via <<http://www.scielo.br/rn>>. O(s) autor(es) deverá(ão) enviar apenas a última versão do trabalho.

O texto do artigo deverá empregar fonte colorida (cor azul) ou sublinhar, para todas as alterações, juntamente com uma carta ao editor, reiterando o interesse em publicar nesta Revista e informando quais alterações foram processadas no manuscrito, na versão reformulada. Se houver discordância quanto às recomendações dos revisores, o(s) autor(es) deverão apresentar os argumentos que justificam sua posição. O título e o código do manuscrito deverão ser especificados.

## 7.2 PÁGINA DE ROSTO DEVE CONTER

a) título completo - deve ser conciso, evitando excesso de palavras, como "avaliação do...", "considerações acerca de..." 'estudo exploratório....";

b) short title com até 40 caracteres (incluindo espaços), em português (ou espanhol) e inglês;

c) nome de todos os autores por extenso, indicando a filiação institucional de cada um. Será aceita uma única titulação e filiação por autor. O(s) autor(es) deverá(ão), portanto,

escolher, entre suas titulações e filiações institucionais, aquela que julgar(em) a mais importante.

d) Todos os dados da titulação e da filiação deverão ser apresentados por extenso, sem siglas.

e) Indicação dos endereços completos de todas as universidades às quais estão vinculados os autores;

f) Indicação de endereço para correspondência com o autor para a tramitação do original, incluindo fax, telefone e endereço eletrônico;

Observação: esta deverá ser a única parte do texto com a identificação dos autores.

### 7.3 RESUMO

Todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo no idioma original e em inglês, com um mínimo de 150 palavras e máximo de 250 palavras.

Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do abstract em inglês.

Para os artigos originais, os resumos devem ser estruturados destacando objetivos, métodos básicos adotados, informação sobre o local, população e amostragem da pesquisa, resultados e conclusões mais relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicando formas de continuidade do estudo.

Para as demais categorias, o formato dos resumos deve ser o narrativo, mas com as mesmas informações.

O texto não deve conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, utilizando os descritores em Ciência da Saúde - DeCS - da Bireme <<http://decs.bvs.br>>.

Texto: com exceção dos manuscritos apresentados como Revisão, Comunicação, Nota Científica e Ensaio, os trabalhos deverão seguir a estrutura formal para trabalhos científicos:

### 7.4 INTRODUÇÃO

Deve conter revisão da literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema, e que destaque sua relevância. Não deve ser extensa, a não ser em

manuscritos submetidos como Artigo de Revisão.

## 7.5 MÉTODOS

Deve conter descrição clara e sucinta do método empregado, acompanhada da correspondente citação bibliográfica, incluindo: procedimentos adotados; universo e amostra; instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação; tratamento estatístico.

Em relação à análise estatística, os autores devem demonstrar que os procedimentos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex.  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) devem ser mencionados.

Informar que a pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética credenciado junto ao Conselho Nacional de Saúde e fornecer o número do processo.

Ao relatar experimentos com animais, indicar se as diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais - ou se qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório - foram seguidas.

## 7.6 RESULTADOS

Sempre que possível, os resultados devem ser apresentados em tabelas ou figuras, elaboradas de forma a serem auto-explicativas e com análise estatística. Evitar repetir dados no texto.

Tabelas, quadros e figuras devem ser limitados a cinco no conjunto e numerados consecutiva e independentemente com algarismos arábicos, de acordo com a ordem de menção dos dados, e devem vir em folhas individuais e separadas, com indicação de sua localização no texto. É imprescindível a informação do local e ano do estudo. A cada um se deve atribuir um título breve. Os quadros e tabelas terão as bordas laterais abertas.

O(s) autor(es) se responsabiliza(m) pela qualidade das figuras (desenhos, ilustrações, tabelas, quadros e gráficos), que deverão ser elaboradas em tamanhos de uma ou duas colunas (7 e 15cm, respectivamente); não é permitido o formato paisagem. Figuras digitalizadas deverão ter extensão jpeg e resolução mínima de 400 dpi.

Gráficos e desenhos deverão ser gerados em programas de desenho vetorial (Microsoft

Excel, CorelDraw, Adobe Illustrator etc.), acompanhados de seus parâmetros quantitativos, em forma de tabela e com nome de todas as variáveis.

A publicação de imagens coloridas, após avaliação da viabilidade técnica de sua reprodução, será custeada pelo(s) autor(es). Em caso de manifestação de interesse por parte do(s) autor(es), a Revista de Nutrição providenciará um orçamento dos custos envolvidos, que poderão variar de acordo com o número de imagens, sua distribuição em páginas diferentes e a publicação concomitante de material em cores por parte de outro(s) autor(es).

Uma vez apresentado ao(s) autor(es) o orçamento dos custos correspondentes ao material de seu interesse, este(s) deverá(ão) efetuar depósito bancário. As informações para o depósito serão fornecidas oportunamente.

## 7.7 DISCUSSÃO

Deve explorar, adequada e objetivamente, os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura.

## 7.8 CONCLUSÃO

Apresentar as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. Não serão aceitas citações bibliográficas nesta seção.

## 7.9 AGRADECIMENTOS

Podem ser registrados agradecimentos, em parágrafo não superior a três linhas, dirigidos a instituições ou indivíduos que prestaram efetiva colaboração para o trabalho.

## 7.10 ANEXOS

Deverão ser incluídos apenas quando imprescindíveis à compreensão do texto. Caberá aos editores julgar a necessidade de sua publicação.

Abreviaturas e siglas: deverão ser utilizadas de forma padronizada, restringindo-se apenas àquelas usadas convencionalmente ou sancionadas pelo uso, acompanhadas do

significado, por extenso, quando da primeira citação no texto. Não devem ser usadas no título e no resumo.

Referências de acordo com o estilo Vancouver

## 7.11 REFERÊNCIAS

Devem ser numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, conforme o estilo Vancouver.

Nas referências com dois até o limite de seis autores, citam-se todos os autores; acima de seis autores, citam-se os seis primeiros autores, seguido de et al.

As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o Index Medicus.

Não serão aceitas citações/referências de monografias de conclusão de curso de graduação, de trabalhos de Congressos, Simpósios, Workshops, Encontros, entre outros, e de textos não publicados (aulas, entre outros).

Se um trabalho não publicado, de autoria de um dos autores do manuscrito, for citado (ou seja, um artigo in press), será necessário incluir a carta de aceitação da revista que publicará o referido artigo.

Se dados não publicados obtidos por outros pesquisadores forem citados pelo manuscrito, será necessário incluir uma carta de autorização, do uso dos mesmos por seus autores.

Citações bibliográficas no texto: deverão ser expostas em ordem numérica, em algarismos arábicos, meia linha acima e após a citação, e devem constar da lista de referências. Se forem dois autores, citam-se ambos ligados pelo "&"; se forem mais de dois, cita-se o primeiro autor, seguido da expressão et al.

A exatidão e a adequação das referências a trabalhos que tenham sido consultados e mencionados no texto do artigo são de responsabilidade do autor. Todos os autores cujos trabalhos forem citados no texto deverão ser listados na seção de Referências.

Exemplos

Artigo com mais de seis autores

Oliveira JS, Lira PIC, Veras ICL, Maia SR, Lemos MCC, Andrade SLL, et al. Estado nutricional e insegurança alimentar de adolescentes e adultos em duas localidades de baixo

índice de desenvolvimento humano. Rev Nutr. 2009; 22(4): 453-66. doi: 10.1590/S1415-52732009000400002.

#### Artigo com um autor

Burlandy L. A construção da política de segurança alimentar e nutricional no Brasil: estratégias e desafios para a promoção da intersectorialidade no âmbito federal de governo. Ciênc Saúde Coletiva. 2009; 14(3):851-60. doi: 10.1590/S1413-81232009000300020.

#### Artigo em suporte eletrônico

Sichieri R, Moura EC. Análise multinível das variações no índice de massa corporal entre adultos, Brasil, 2006. Rev Saúde Pública [Internet]. 2009 [acesso 2009 dez 18]; 43(Suppl.2):90-7. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102009000900012&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000900012&lng=pt&nrm=iso)>. doi: 10.1590/S0034-89102009000900012.

#### Livro

Alberts B, Lewis J, Raff MC. Biologia molecular da célula. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.

#### Livro em suporte eletrônico

Brasil. Alimentação saudável para pessoa idosa: um manual para o profissional da saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [acesso 2010 jan 13]. Disponível em: <[http://200.18.252.57/services/e-books/alimentacao\\_saudavel\\_idosa\\_profissionais\\_saude.pdf](http://200.18.252.57/services/e-books/alimentacao_saudavel_idosa_profissionais_saude.pdf)>.

#### Capítulos de livros

Aciolly E. Banco de leite. In: Aciolly E. Nutrição em obstetrícia e pediatria. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. Unidade 4.

#### Capítulo de livro em suporte eletrônico

Emergency contraceptive pills (ECPs). In: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. 4th ed. Geneva: WHO; 2009 [cited 2010 Jan 14]. Available from: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563888\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563888_eng.pdf)>.

#### Dissertações e teses

Duran ACFL. Qualidade da dieta de adultos vivendo com HIV/AIDS e seus fatores associados [mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.

#### Texto em formato eletrônico

Sociedade Brasileira de Nutrição Parental e Enteral [Internet]. Assuntos de interesse do

farmacêutico atuante na terapia nutricional. 2008/2009 [acesso 2010 jan 14]. Disponível em: <<http://www.sbnpe.com.br/ctdpg.php?pg=13&ct=A>>.

#### Programa de computador

Software de avaliação nutricional. DietWin Professional [programa de computador]. Versão 2008. Porto Alegre: Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados; 2008. Para outros exemplos recomendamos consultar as normas do Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver) <<http://www.icmje.org>>.

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas do Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver) <<http://www.icmje.org>>.

## 8 LISTA DE CHECAGEM

- Declaração de responsabilidade e transferência de direitos autorais assinada por cada autor.
- Verificar se o texto, incluindo resumos, tabelas e referências, está reproduzido com letras fonte Arial, corpo 11 e entrelinhas 1,5 e com formatação de margens superior e inferior (no mínimo 2,5cm), esquerda e direita (no mínimo 3cm).
- Indicação da categoria e área temática do artigo.
- Verificar se estão completas as informações de legendas das figuras e tabelas.
- Preparar página de rosto com as informações solicitadas.
- Incluir o nome de agências financiadoras e o número do processo.
- Indicar se o artigo é baseado em tese/dissertação, colocando o título, o nome da instituição, o ano de defesa.
- Incluir título do manuscrito, em português e em inglês.
- Incluir título abreviado (short title), com 40 caracteres, para fins de legenda em todas as páginas.
- Incluir resumos estruturados para trabalhos submetidos na categoria de originais e narrativos para manuscritos submetidos nas demais categorias, com um mínimo de 150 palavras e máximo de 250 palavras nos dois idiomas, português e inglês, ou em espanhol, nos casos em que se aplique, com termos de indexação
- Verificar se as referências estão normalizadas segundo estilo Vancouver, ordenadas na ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, e se todas estão citadas no texto.
- Incluir permissão de editores para reprodução de figuras ou tabelas publicadas.



- Cópia do parecer do Comitê de Ética em pesquisa.

## 9 DOCUMENTOS

- Declaração de responsabilidade e transferência de direitos autorais
- Cada autor deve ler e assinar os documentos (1) Declaração de Responsabilidade e (2) Transferência de Direitos Autorais, nos quais constarão:
  - Título do manuscrito:
  - Nome por extenso dos autores (na mesma ordem em que aparecem no manuscrito).
  - Autor responsável pelas negociações:

1. Declaração de responsabilidade: todas as pessoas relacionadas como autoras devem assinar declarações de responsabilidade nos termos abaixo:

- "Certifico que participei da concepção do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo seu conteúdo, que não omiti quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse na publicação deste artigo";
- "Certifico que o manuscrito é original e que o trabalho, em parte ou na íntegra, ou qualquer outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, de minha autoria, não foi enviado a outra Revista e não o será, enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela Revista de Nutrição, quer seja no formato impresso ou no eletrônico".

2. Transferência de Direitos Autorais: "Declaro que, em caso de aceitação do artigo, a Revista de Nutrição passa a ter os direitos autorais a ele referentes, que se tornarão propriedade exclusiva da Revista, vedado a qualquer reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e, se obtida, farei constar o competente agradecimento à Revista".

Assinatura do(s) autores(s) Data \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Justificativa do artigo

Destaco que a principal contribuição do estudo para a área em que se insere é a seguinte:

---

(Escreva um parágrafo justificando porque a revista deve publicar o seu artigo, destacando a sua relevância científica, a sua contribuição para as discussões na área em que se insere, o(s)

ponto(s) que caracteriza(m) a sua originalidade e o conseqüente potencial de ser citado)

Dada a competência na área do estudo, indico o nome dos seguintes pesquisadores (três) que podem atuar como revisores do manuscrito. Declaro igualmente não haver qualquer conflito de interesses para esta indicação.