



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA  
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

ISABELA APARECIDA TITO DA SILVA  
VICTÓRIA JULIANA SALES PEREIRA

**OS EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DOS PROBIÓTICOS NO AUXÍLIO DO  
TRATAMENTO DAS SÍNDROMES METABÓLICAS**

PARNAÍBA

2023

ISABELA APARECIDA TITO DA SILVA  
VICTÓRIA JULIANA SALES PEREIRA

**OS EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DOS PROBIÓTICOS NO AUXÍLIO DO  
TRATAMENTO DAS SÍNDROMES METABÓLICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba –  
UFDPAr, como requisito obrigatório para obtenção  
do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Sanches dos Reis

PARNAÍBA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde  
Serviço de Processamento Técnico

S586e Silva, Isabela Aparecida Tito da  
Os efeitos da utilização dos probióticos no auxílio do tratamento das síndromes metabólicas [recurso eletrônico] Isabela Aparecida Tito da Silva, Victória Juliana Sales Pereira. – 2023.

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Sanches dos Reis

1. Metabolismo. 2. Síndrome Metabólica. 3. Microbiota Intestinal. 4. Probióticos. 5. Terapia não Evasiva. I. Pereira, Juliana Sales. II. Título.

CDD: 612.3

ISABELA APARECIDA TITO DA SILVA  
VICTÓRIA JULIANA SALES PEREIRA

**OS EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO AUXÍLIO DO  
TRATAMENTO DAS SÍNDROMES METABÓLICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba –  
UFDPAr, como requisito obrigatório para obtenção  
do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em 29/03/2023

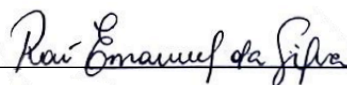
BANCA EXAMINADORA



Dr. Pedro Sanches dos Reis  
Presidente



Ma. Renata Pereira Nolêto  
Membro



Me. Raí Emanuel da Silva  
Membro

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus, por ter nos permitido viver tudo isso.

Agradecemos às nossas famílias, companheiros e amigos, que tiveram a paciência e compreensão necessárias durante todo esse processo, vocês foram muitas vezes nossos pilares e motivação para conseguirmos alcançar nossos objetivos.

Agradecemos a todos os professores, orientadores e a todos aqueles que nos ajudaram de forma direta ou indireta para a conclusão deste trabalho, vocês foram fundamentais para a nossa caminhada acadêmica, agradecemos de coração por cada ensinamento durante esses quase 5 anos.

Agradecemos de forma geral a todos por cada incentivo, cada conselho, cada palavra amiga e paciência durante todo esse tempo. Foi um processo muitas vezes doloroso e angustiante, onde enfrentamos vários desafios, uma pandemia e o próprio cansaço, mas hoje estamos aqui, repletas de gratidão por todo o processo.

A todos o nosso muito obrigada!!!

## RESUMO

As Síndromes Metabólicas (SM) afetam cerca de 30% da população brasileira. Para o seu diagnóstico, de acordo com o Programa Nacional de Educação sobre Colesterol dos Estados Unidos - Painel de Tratamento do Adulto III (NCEP-ATP III), é necessário que os pacientes apresentem três dos cinco fatores principais, dentre os quais estão: hipertensão, obesidade, diabetes, triglicérides alto e HDL baixo. O tratamento das SM baseia-se na administração de medicações, as quais são responsáveis pelo aparecimento de alguns efeitos colaterais. Os probióticos, como as *Bifidobacterium* spp. e os *Lactobacillus* spp., podem ser utilizados como uma nova terapia não invasiva, de fácil administração e que atua nos parâmetros físicos, inflamatórios e bioquímicos dos pacientes, devido à sua interação com a microbiota própria.

**Palavras-chave:** Microbiota Intestinal; Probióticos; Síndrome Metabólica.

## **ABSTRACT**

Metabolic Syndromes (MS) affect about 30% of the Brazilian population. For their diagnosis, according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), it is necessary for patients to present three of the five main factors, among them are: hypertension, obesity, diabetes, high triglycerides and low HDL. The treatment of MS is based on the administration of medications, responsible for the appearance of some side effects. Probiotics, such as *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp., can be used as a new non-invasive, easy-to-administer therapy that acts in the physical, inflammatory and biochemical parameters of patients, due to its interaction with their own microbiota.

**Keywords:** Gut Microbiome; Metabolic Syndrome; Probiotics.

## LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
SM	Síndrome Metabólica
ONU	Organização das Nações Unidas
ODS	Objetivo de Desenvolvimento Sustentável
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DCV	Doenças Cardiovasculares
RI	Resistência Insulínica
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
I-DBSM	I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica
MI	Microbiota Intestinal
DEHP	Di-(2-Etilhexil) Ftalato
BPA	Bisfenol A
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
DM	Diabetes Mellitus
RAS	Sistema Resina-Angiotensina
TMAO	Trimetilamina-N-Oxido
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AHR	Hidrocarboneto Arílico
LPS	Lipopolissacarídeo
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
HDL-c	Colesterol da Lipoproteínas de Alta Densidade
LDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade
CT	Colesterol Total
TG	Triglicérides
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade
JA	Junções Apertadas
IL	Interleucina
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TGI	Trato Gastrointestinal
GLP-1	Glucagon-1
PPG	Probióticos de Próxima Geração
IFN $\gamma$	Interferon Gama
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
PubMed	U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine
SciELO	Scientific Electronic Library Online
IMC	Índice de Massa Corporal
PA	Pressão Arterial
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
NO	Óxido Nítrico
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos 1
TGF- $\beta$	Fator de Crescimento Transformador Beta
NKT	Células T Natural Killer
GGT	Gama Glutamil Transferase
PCR	Proteína C Reativa
IKK- $\beta$	Fator Nuclear Kappa-Beta Quinase
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina
Caco-2	Células de Adenocarcinoma Colorretal
TLR	Receptores Toll-Like



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
2.1. SÍNDROMES METABÓLICAS.....	10
2.2. MICROBIOTA INTESTINAL.....	12
2.3. PROBIÓTICOS .....	15
<b>2.3.1. Principais probióticos.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3.2. Novas espécies de probióticos associadas ao tratamento da SM.....</b>	<b>18</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>20</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>30</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2011 revelou que a maior causa de morbimortalidade no mundo, são as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). As síndromes metabólicas (SM) possuem um grande peso no desenvolvimento das DCNT, pois correspondem à junção de pelo menos três dos seguintes fatores de risco: a obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e resistência à insulina (HADI et al., 2021). Estas, somadas, acometem quase 30% da população brasileira (SYAUQY et al., 2018).

Partindo do ponto que a microbiota intestinal participa modulando as atividades nos diferentes tecidos, órgãos, processos fisiológicos e imunológicos internos, permitindo à homeostase através dessa relação de simbiose com o ser humano, quando há um desequilíbrio no arranjo bacteriano se instala um quadro de disbiose, que está intrinsecamente ligado a inflamações crônicas levando a distúrbios metabólicos (ARNORIAGA-RODRÍGUEZ; FERNÁNDEZ-REAL, 2019; LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019; GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020).

Coeficientes como a dieta, exercícios físicos, fatores genéticos e ambientais, afetam a microbiota intestinal, sendo capazes de induzir a modificação da microbiota humana alterando seus padrões de colonização (ARNORIAGA-RODRÍGUEZ; FERNÁNDEZ-REAL, 2019; SILVA; QUEIRÓS, 2019).

O processo de disbiose não está somente relacionado aos distúrbios intestinais, como também possui relação com as SM (CICERO et al., 2021). A microbiota nesse sentido, atua nos processos de interação com o hospedeiro, por meio da digestão, extração de nutrientes, síntese de vitaminas e na imunidade (FERRARESE et al., 2018), tornando-o adverso ao desenvolvimento dos patógenos, utilizando os mecanismos de barreira ou resistência à colonização (HE; SHI, 2017).

Para o combate do aumento dessas condições, foi estabelecido uma série de metas pelas Organização das Nações Unidas (ONU), entre elas o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3, que visa assegurar o bem-estar e uma vida saudável para todos, não importando a idade. Assim, foram firmados pelo Brasil, que até 2030, com o novo Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis no Brasil, diversas medidas, como aumentar a prática de exercício físico, o consumo de frutas e hortaliças, diminuir a obesidade e a mortalidade prematura, entres outras (BRASIL, 2021).

Os tratamentos mais usados para a SM são os medicamentos e adoção de um novo estilo de vida. Contudo, os fármacos podem acarretar efeitos colaterais - como danos hepáticos - e as

mudanças no estilo de vida são trabalhosas e necessitam ser mantidas por bastante tempo. Nesse cenário os probióticos se encaixam como uma alternativa segura e com bom efeito terapêutico para diversas disfunções, incluindo a SM (YANG et al., 2021).

Por serem microrganismos vivos não patogênicos, os probióticos quando administrados em quantidades adequadas, atuam como moduladores e melhoradores das respostas metabólicas, prevenindo e tratando as alterações no metabolismo dos pacientes, refletindo na melhora dos sintomas ocasionados pelas SM e em uma menor prevalência das DCNT (FERRARESE et al., 2018; HADI et al., 2021).

Os principais gêneros de probióticos utilizados são as *Bifidobacterium* spp. e os *Lactobacillus* spp., podendo ser encontrados no mercado na forma de encapsulados ou por meio de alimentos fermentados, como: iogurtes, queijos, leite fermentado, ou ainda como simbióticos, correspondendo a à associação dos probióticos e prebióticos (GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020).

Sendo assim, o uso de probióticos pode ser utilizado como terapia para prevenir e tratar diversas alterações no metabolismo dos indivíduos, melhorando os parâmetros inflamatórios, bioquímicos, antropométricos e a microbiota intestinal (MI) de indivíduos acometidos pela SM (HADI et al., 2021). Visando isso, esse estudo teve a finalidade de averiguar os principais probióticos utilizados no auxílio do tratamento das síndromes metabólicas e os efeitos da sua utilização por pessoas com SM.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. SÍNDROMES METABÓLICAS

Atualmente as SM possuem uma prevalência de 20 a 25% em pessoas adultas (YANG et al., 2021). O tratamento baseia-se em fatores, como mudanças no estilo de vida, uso de medicamentos, intervenções dietéticas, uso de probióticos. É estimado que indivíduos acometidos pela SM possuam três vezes mais chances de terem Doenças Cardiovasculares (DCV) ou Acidente Vascular Cerebral (AVC) e cinco vezes mais chances de desenvolverem Diabetes Mellitus (DM) (PILAR, 2017; KASSAIAN et al., 2019; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; TORRES et al., 2019).

Nos anos 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu como critérios para o diagnóstico das SM à presença obrigatória de Resistência Insulínica (RI) com no mínimo mais dois outros fatores, como: hipertensão, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia e obesidade. Ao longo do tempo outras definições foram surgindo. O Programa Nacional de Educação sobre Colesterol dos Estados Unidos Painel de Tratamento do Adulto III (NCEP-ATP III), apoia o diagnóstico em pelo menos três dos cinco fatores principais, retirando a obrigatoriedade de RI, permitindo assim uma maior identificação de pacientes com SM (PILAR, 2017; KASSAIAN et al., 2019).

Uma das dificuldades dentro das duas definições (OMS e NCEP-ATP III) é a utilização nos diversos grupos étnicos, visto que os padrões como obesidade, possuem variações nas diferentes populações (PEREIRA, 2021). No Brasil, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) define que os diagnósticos devem se basear na NCEP-ATP III, por possuir critérios simples e fáceis de aplicar, devendo obedecer aos seguintes parâmetros descritos na tabela a seguir.

**Tabela 1:** Parâmetros para classificação da Síndrome Metabólica em homens e mulheres.

Parâmetros	Homens	Mulheres
<b>Circunferência Abdominal</b>	> 102 cm	> 88 cm
<b>Triglicerídeos</b>	150 mg/dL	150 mg/dL
<b>HDL</b>	< 40 mg/dL	< 50 mg/dL
<b>Pressão Arterial</b>	130 mmHg ou $\geq$ 85 mmHg	130 mmHg ou $\geq$ 85 mmHg
<b>Glicemia</b>	$\geq$ 110 mg/dL	$\geq$ 110 mg/dL

Fonte: I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005.

A alta prevalência nos casos de SM, obesidade e DCNT são vistas comumente em todos os grupos sociodemográficos, devido às dietas serem baseadas em alimentos com um alto teor de gordura e açúcares refinados, aliadas a um estilo de vida sedentário, resultantes do desenvolvimento econômico (IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018; LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; KHANNA et al., 2021; ZHENG et al., 2021). Essas condições associadas são capazes de gerar modificações no metabolismo, alterando a MI que pode ocasionar a elevação da quantidade de bactérias pró-inflamatórias e patogênicas. Esse processo é interligado ao aparecimento de inflamação crônica de baixo grau, disfunções no metabolismo e disbiose, processo no qual há desequilíbrio do arranjo bacteriano (IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018; PEREIRA, 2021; YANG et al., 2021).

Está presente nas SM e na obesidade a inflamação crônica de baixo grau, que se estabelece a partir do desequilíbrio entre os estímulos pró-inflamatórios e a redução dos processos anti-inflamatórios, tendo a microbiota como estímulo para o seu desenvolvimento. Ela acarreta uma RI periférica, maior risco de Diabetes tipo 2 e expansão do tecido adiposo (TORRES et al., 2019; KHANNA et al., 2021). Em um estado inflamatório, o tecido adiposo que é um órgão endócrino e imunológico, leva a hiperleptinemia, (eleva a proliferação de células envolvidas na inflamação), a baixas concentrações de adiponectina no plasma (alterando a homeostase energética e a modulação anti-inflamatória), a reserva dos lipídios prejudicada, ao desequilíbrio da homeostase metabólica e a progressão da inflamação crônica (TORRES et al., 2019).

As condições de fatores ambientais no começo da vida estão relacionadas com o aparecimento da SM na fase adulta. No entanto, existe a possibilidade de intervenção nos processos de programação do desenvolvimento deste distúrbio, sendo denominada reprogramação, e tem como agentes mediadores os antioxidantes, melatonina, resveratrol, probióticos, prebióticos e aminoácidos. As origens desenvolvimentistas estão relacionadas ao desequilíbrio nutricional materno, por exemplo, uma dieta com falta de micronutrientes, e/ou consumo do padrão de dieta ocidental (açúcar, gordura etc); às condições maternas, como diabetes gestacional, hipóxia, inflamação e qualidade do sono; ao contato com substâncias químicas, como as desreguladoras endócrinas (p. ex., di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) e bisfenol A (BPA)), nicotina e álcool; ao uso de remédios, como exposição a corticoides (p. ex., dexametasona) (HOFFMAN et al., 2021; HSU et al., 2021; LURBE; INGELFINGER, 2021; OBUCHOWSKA et al., 2022).

Essas alterações se relacionam com a hipertensão, RI, DM, obesidade e dislipidemia. E os mecanismos envolvidos no surgimento dessas características são: o estresse oxidativo, ligado à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), afetando o feto pelo seu baixo nível de defesas antioxidantes; a ativação anormal do sistema renina-angiotensina (RAS); a detecção de nutrientes, a qual é responsável pelo equilíbrio metabólico do feto, quando desregulada afetam o metabolismo do feto. Também estão associados a disbiose, que pode surgir do aumento de trimetilamina-N-óxido (TMAO) e de resíduos orgânicos (solutos de retenção urêmica), da diminuição de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e da ativação da via hidrocarboneto arílico (AHR); a programação de glicocorticóides, esses se apresentam em níveis mais baixos em fetos, devido a barreira placentária que os inativa, no entanto, alteração desses níveis geram modificações permanentes e órgãos-específica na expressão de genes (HOFFMAN et al., 2021; HSU et al., 2021; LURBE; INGELFINGER, 2021; OBUCHOWSKA et al., 2022).

A obesidade, de acordo com a OMS, é definida pelo aumento da adiposidade corporal que pode prejudicar a saúde e tem sido um dos grandes desafios da saúde global. Dentre suas principais causas, encontram-se os aspectos sociais, econômicos, culturais e ambientais (OMS, 2021). Cerca de 60% (96 milhões de pessoas) da população brasileira adulta encontra-se com excesso de peso (BRASIL, 2022). A obesidade ou sobrepeso aumentam dez vezes mais o risco do desenvolvimento das SM. Sabendo-se que a microbiota de pessoas obesas é pouco diversas, os probióticos poderão ser usados como uma terapia, devido à sua capacidade de modular a microbiota (IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018; ARON et al., 2021; OBUCHOWSKA et al., 2022).

## 2.2. MICROBIOTA INTESTINAL

No sistema intestinal humano, habitam cerca de 100 trilhões de microrganismos. A microbiota atua de forma direta nos processos de interação com o hospedeiro, por meio da digestão, extração de nutrientes, síntese de vitaminas e na imunidade (OBUCHOWSKA et al., 2022; ARON et al., 2021). Sendo fortemente influenciada por aspectos externos e internos, como perfil demográfico, estado hormonal, genética do indivíduo, via de parto e de alimentação ao nascer, estilo de vida, hábitos alimentares (p. ex., a ingestão de alimentos com um alto teor de gorduras, açúcares e pobre em fibras), sedentarismo, consumo de medicamentos e antibióticos, modificando os padrões de colonização (PILAR, 2017; KASSAIAN et al., 2019;

SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; SILVA; QUEIRÓS, 2019; GAWLIK-KOTELNICKA et al., 2021).

A MI encontra-se na camada externa do epitélio intestinal, dessa forma interage diretamente com a dieta, auxiliando imunologicamente a combater os patógenos, pela regulação da imunidade inata e adquirida (FERRARESE et al., 2018; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; ARON et al., 2021). Além disso, ela coopera para as atividades nos diversos tecidos e órgãos (LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019) e executa ações sobre o metabolismo corporal, dos carboidratos, lipídios, proteínas e os processos de absorção de energia e nutrientes (DONG et al., 2019; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; ARON et al., 2021).

A sua relação simbiótica com o hospedeiro facilita a homeostase corporal, por participar dos processos imunológicos e fisiológicos. Portanto, os desequilíbrios causados nessa relação favorecem a instauração de inflamação e uma microbiota anormal, podendo estar associado às diversas doenças metabólicas, como a SM (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020; YANG et al., 2021).

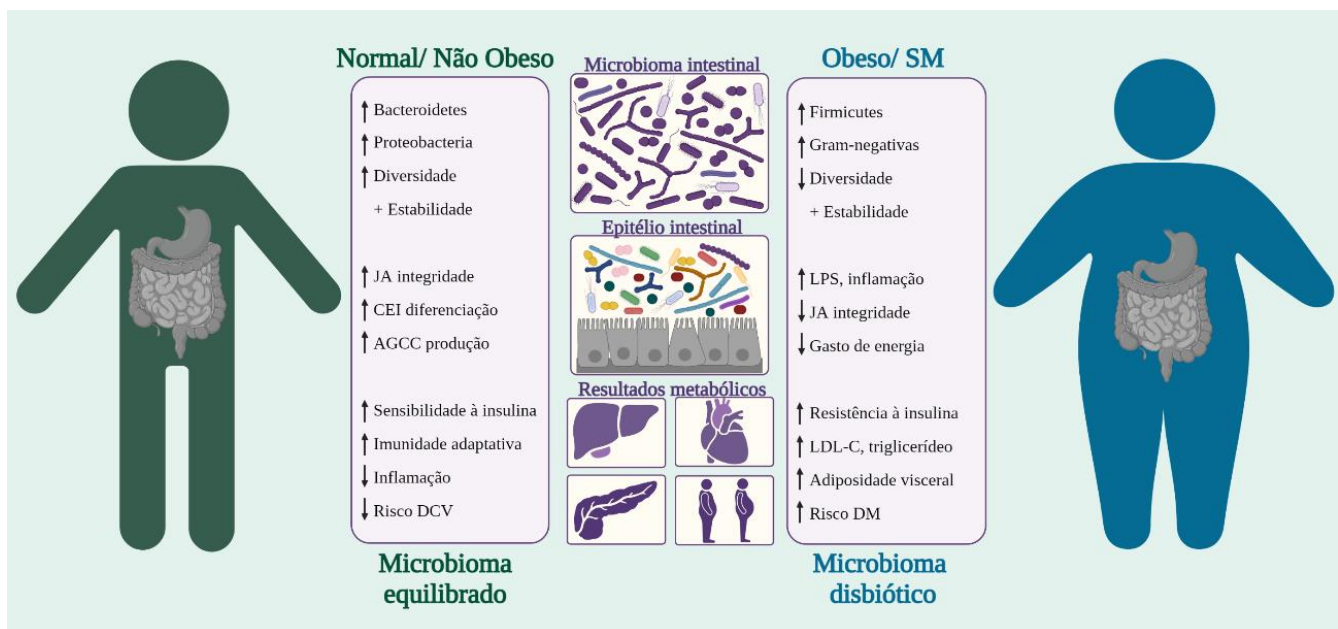
As dietas possuem grande influência na modulação da microbiota, por exemplo, uma alimentação rica em fibras causa aumento de espécies bacterianas benéficas; enquanto uma alimentação baseada em proteína, ou gordura, e pobre em carboidrato, pode ter um efeito negativo, gerando doenças intestinais, ou gastrointestinais (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019). Intervenções dietéticas associadas ao uso de probióticos, são usadas como auxiliares no tratamento da SM, ocasionando alteração na composição da MI para o padrão de microbiota de pessoas metabolicamente normais (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; TENORIO-JIMÉNEZ et al., 2019; ARON et al., 2021; KHANNA et al., 2021).

Acredita-se que 57% dos componentes da microbiota são adquiridos por meio da alimentação (GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020). Portanto uma dieta com elevado consumo de gordura, associada com disbiose pode levar a aumento da permeabilidade intestinal, causando a translocação de bactérias pelo microbioma intestinal e aumento da liberação de lipopolissacarídeo (LPS), que ocasiona endotoxemia, que condiz com a passagem de LPS do intestino para a corrente sanguínea, que leva ao aumento de peso, modificações no tecido adiposo, RI, inflamação crônica de baixo grau, produção de ERO, alterando também a MI, gerando aumento de *Firmicutes* e diminuição dos *Bacteroidetes*, devido suas disposições no intestino (ARNORIAGA-RODRÍGUEZ; FERNÁNDEZ-REAL, 2019; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; ARON et al., 2021; KHANNA et al., 2021).

A disbiose é um desequilíbrio da MI, definida pela redução do gênero de *Bacteroides* spp. e *Ruminococcus* spp., causando diminuição na degradação de carboidratos pelos pacientes com SM e possivelmente levando a uma diminuição da disponibilidade de AGCC (propionato e acetato). Isso acarreta a redução de bactérias benéficas no intestino que produzem butirato, pela diminuição de acetato (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; KHANNA et al., 2021). A não degradação de polissacarídeos em AGCC leva à disfunção metabólica, pelo desequilíbrio no microbioma e homeostase dos aminoácidos, isso causa uma elevação nas taxas de aminoácidos de cadeia ramificada, que são observados em pacientes com RI e irregularidade na produção de incretinas (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; OBUCHOWSKA et al., 2022).

Como apontado na figura 1, essa condição está interligada com a obesidade, associada a distúrbios metabólicos crônicos, DM, tolerância à insulina, dislipidemia, elevado risco de desenvolvimento de DCV, reflete na absorção dos nutrientes, na integridade da barreira intestinal e indução de inflamação crônica subaguda, que é prejudicial para a exposição prolongada a estímulos imunológicos (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; SILVA; QUEIRÓS, 2019; HADI et al., 2021).

**Figura 01:** Comparação entre as alterações metabólicas, a microbiota e epitélio intestinal de indivíduos saudáveis, ou obesos, ou com SM.



Fonte: Green et al. 2020, adaptada por BioRender.com.



### 2.3. PROBIÓTICOS

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro” (BRASIL, 2018). Eles são bactérias, naturalmente encontradas na MI, que são resistentes ao suco gástrico do estômago (LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019). Os probióticos seguem uma série de parâmetros, como: serem bactérias puras e caracterizadas, participarem de no mínimo um ensaio clínico para a comprovação dos seus benefícios à saúde e segurança e, por fim, serem viáveis em uma dose alta para causar efeitos durante sua vida útil (IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018; CASTAÑEDA GUILLOT, 2021). Esses microrganismos devem apresentar no mínimo  $1 \times 10^9$  Unidades formadoras de colônias (UFC) para ter efeito terapêutico. Caso não alcance a dosagem mínima, são considerados alimentos, como iogurtes, queijos, soro de leite fermentado, kefir, entre outros, que contém probióticos na sua formulação, mas não dispõem da dose terapêutica exigida para o tratamento (LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019; CASTAÑEDA GUILLOT, 2021).

Esses microrganismos vivos não patogênicos reequilibram e modulam a microbiota, atuando como melhoradores das respostas metabólicas e da barreira intestinal, que protege contra a inflamação, sendo imunomoduladores, que favorecem a menor prevalência das SM, DCNT e obesidade. Seu uso regular é associado com efeitos antropométricos, diminuição das taxas bioquímicas, como aumento nas taxas de HDL, melhora no LDL e diminuição nos níveis de triglicérides (FERRARESE et al., 2018; IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018; DONG et al., 2019; KASSAIAN et al., 2019; TORRES et al., 2019; ARON et al., 2021; CASTAÑEDA GUILLOT, 2021; GAWLIK-KOTELNICKA et al., 2021; KHANNA et al., 2021; YANG et al., 2021; OBUCHOWSKA et al., 2022). Além disso, estão associados à diminuição do estresse oxidativo e à maior secreção de incretina, favorecendo o metabolismo da glicose (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; KHANNA et al., 2021; OBUCHOWSKA et al., 2022). Também estão relacionados a melhora dos marcadores inflamatórios (IL-6, IL-17, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e leptina), aumento das citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) e redução da translocação bacteriana, pelo restabelecimento das junções de apertadas (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; TORRES et al., 2019; ARON et al., 2021).

Como os probióticos apresentam limitações no seu consumo, como dificuldade de sobrevivência em elevadas temperaturas e ao metabolismo do trato gastrointestinal, são estudadas outras formas farmacêuticas e associações para a sua administração, para torná-lo viável por mais tempo às condições adversas (IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018).

Portanto, atualmente eles são encontrados encapsulados ou através de alimentos fermentados, também havendo a combinação de diferentes cepas probióticas, em simbiose, para o aumento da diversidade de efeitos benéficos (IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018; GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020). Também são utilizados associados a prebióticos, ou seja, seu substrato, formando simbióticos. Essa combinação vem sendo usada cada vez mais, pois fornece mais benefícios do que a utilização de seus componentes de forma isolada. Além disso, é uma terapêutica pouco invasiva, sem efeitos colaterais (utilização de dose, cepa e tempo de intervenção adequados) e possibilitando um crescimento de maneira mais eficaz, permitindo a conservação, implantação bacteriana e restauração do microbioma afetado (DONG et al., 2019; KASSAIAN et al., 2019; LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019; GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020; KHANNA et al., 2021; OBUCHOWSKA et al., 2022).

Os prebióticos podem ser definidos como “um substrato que é seletivamente utilizado por microrganismos hospedeiros conferindo um benefício à saúde” (ILSI EUROPE, 2013), sendo componentes alimentares não digeríveis que são fermentados pela MI. Esses precisam ser resistentes aos ácidos estomacais e a hidrólise, devem propiciar o crescimento seletivo bacteriano, auxiliar na função do intestino, causar efeitos metabólicos, sendo constituído principalmente por inulina e os frutooligosacarídeos (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; KASSAIAN et al., 2019; ARON et al., 2021; KHANNA et al., 2021; OBUCHOWSKA et al., 2022). Podem ser encontrados como produtos dietéticos, promovendo o crescimento bacteriano principalmente de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. (GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020).

### **2.3.1. Principais probióticos**

Atualmente os probióticos tradicionais mais utilizadas são do gênero *Lactobacillus* - composto por bastonetes gram-positivos, produtores de ácido lático e butirato e anaeróbios facultativos ou microaerofílicos, encontrados mais na camada mucina, atuando no sistema imunológico do hospedeiro - e *Bifidobacterium* - microrganismos comensais anaeróbios, encontrados no conteúdo luminal, com participação na interação metabólica com a dieta, produtos da digestão e obtenção de energia. Ambas as bactérias são amplamente utilizadas na indústria alimentícia (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; OBUCHOWSKA et al., 2022). Também é encontrado o uso de alguns membros do gênero *Bacillus* spp., *Escherichia coli* e *Saccharomyces* pela indústria (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021).

Como os efeitos dos probióticos estão interligados ao gênero, à espécie e à cepa (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021), foi estudado que o gênero *Lactobacillus* é amplamente utilizado devido sua segurança, alta capacidade de interação com a fisiologia do indivíduo no intestino delgado, ampla diversidade proporcionando maior extração de energia da dieta, além de possuir efeitos na redução da RI, da esteatose hepática e da hiperlipidemia (KASSAIAN et al., 2019; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; TORRES et al., 2019; YANG et al., 2021). Também atua, como moduladores da inflamação, disponibilizando butiratos na mucosa, diminuindo a endotoxemia e doenças do Trato Gastrointestinal (TGI). Já as *Bifidobacterium* atuam mais no cólon e possuem efeitos sobre os parâmetros cardiometabólicos, metabolismo da glicose, melhora da RI, obesidade e diminuição da inflamação (KASSAIAN et al., 2019; LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019; GAWLIK-KOTELNICKA et al., 2021).

As principais cepas de probióticos são: *Lactobacillus rhamnosus*; *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus plantarum*; *Lactobacillus reuteri*; *Lactobacillus gasseri*; *Lactobacillus paracasei*; *Lactobacillus casei*; *Lactobacillus salivarius*; *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* e *Bifidobacterium bifidum* (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021; DONG et al., 2019).

As cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* aumentam a produção de AGCC, que são metabólitos da fermentação anaeróbica de fibra pelas bactérias, catabolizados a partir de polissacarídeos complexos da alimentação, entre eles os principais são o acetato, o propionato e o butirato (TORRES et al., 2019; GAWLIK-KOTELNICKA et al., 2021). O propionato e o butirato auxiliam na melhora do ganho de peso e da obesidade; já o acetato irá influenciar na ingestão alimentar, regulando o apetite e a homeostase da glicose. Assim, eles causam a diminuição da inflamação de baixo grau, gerando a atenuação da RI, maior liberação de glucagon-1 (GLP-1) estimulando a secreção de insulina e melhorando a função das células pancreáticas (KASSAIAN et al., 2019; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; TORRES et al., 2019; GAWLIK-KOTELNICKA et al., 2021; HSU et al., 2021).

Destacado como vantagem por Louis-Jean; Martirosyan (2019), o uso desses probióticos ao paciente, permite um maior conforto ao inseri-los na rotina do tratamento medicamentoso, uma vez que os métodos baseados na prática de exercícios físicos e mudança de hábito, tornam-se mais difíceis para incorporar dentro da rotina de tratamento.

### 2.3.2. Novas espécies de probióticos associadas ao tratamento da SM

Os probióticos de próxima geração (PPG) são bactérias da microbiota residente que não são utilizadas convencionalmente. Emergindo como uma nova bioterapia mais específica para o tratamento de distúrbios sistêmicos e metabólicos associados ao microbioma intestinal. Eles têm o objetivo de reparar a desregulação da microbiota com a escolha de espécies bacterianas comensais diminuídas ou em déficits na doença apresentada (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021). Estes microrganismos se destacam pela redução da obesidade, características da SM, RI, diminuição do risco de DCV, efeitos na inflamação e câncer e eficácia no tratamento de condições inflamatórias do intestino (por exemplo, doença de Crohn) (TORRES et al., 2019; ARON et al., 2021; CASTAÑEDA GUILLOT, 2021).

A busca de possíveis candidatos para os PPG, é realizada pelo uso da recente técnica da biologia molecular, 16S rRNA *amplicon sequencing*, que faz o sequenciamento dos genes das bactérias por meio da análise do gene ribossomal 16S. Assim sendo, essa pesquisa se baseia na análise comparativa da composição da MI de indivíduos saudáveis e doentes de sexos diferentes, observando o padrão de suscetibilidade a drogas e transferência de genes das bactérias e buscando os efeitos fisiológicos, genômico e metabolômico para determinar sua eficácia e segurança no uso (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021).

Entre as espécies já estudadas em animais e humanos, é possível citar a *Akkermansia muciniphila*, uma bactéria gram-negativa, pertencente ao filo *Verrucomicrobia*. Ela se encontra na camada mucosa do intestino em baixa proporção, capaz de modular o metabolismo basal. Seu aumento está associado a melhora dos padrões metabólicos afetados, menor adiposidade, inibição do quadro de endotoxemia, melhora da RI, imunidade e do colesterol plasmático, indicado para o uso em indivíduos afetados por distúrbios metabólicos, obesos, diabéticos ou pacientes afetados imunologicamente pelo tratamento de câncer (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; ARON et al., 2021; CASTAÑEDA GUILLOT, 2021). Além disso, essa bactéria também apresenta maior estabilidade, aumento da vida útil, auxilia no restabelecimento das JA e influencia nos peptídeos antimicrobianos, reparando a barreira intestinal (ARON et al., 2021; CASTAÑEDA GUILLOT, 2021).

Outra bactéria já bem estudada do filo dos *Firmicutes* é a *Faecalibacterium prausnitzii*. Que correspondem a bactérias gram-positivas pertencentes à família *Ruminococcaceae*, produtoras de butirato. Elas estão presentes em baixas taxas na MI de adultos saudáveis e têm como função a indução de células do cólon para a produção de IL-10, redução da IL-12, interferon gama (IFN $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$ , modula imunologicamente a barreira intestinal protegendo

contra inflamações. Essas bactérias são usadas no tratamento de doenças inflamatórias intestinais (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; CASTAÑEDA GUILLOT, 2021). As *Eubacterium hallii*, também pertencentes ao filo *Firmicutes*, são bactérias gram-positivas, anaeróbias, produtoras de propionato que atuam na homeostase do MI, na RI, em doenças inflamatórias e em distúrbios metabólicos (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021).

Os *Bacteroides* são um gênero de bacilos gram-negativos associado à melhora das características de distúrbios metabólicos, como do perfil lipídico, do metabolismo da glicose e da inflamação. Como exemplo temos a *Bacteroides uniformis*, que demonstrou efeitos na melhora da obesidade e da SM. No entanto, necessitam de mais estudos para a comprovação de sua eficácia (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021; TORRES et al., 2019).

### 3. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizada por meio de uma seleção sistemática de estudos, sobre a influência dos probióticos na SM, nos idiomas inglês, português e espanhol, com limite de tempo de 5 anos, entre os anos de 2017 à 2022. A revisão integrativa tem o objetivo de agrupar e unificar de maneira metódica e ordenada estudos, a partir de uma pesquisa bibliográfica, sobre uma questão ou temática específica, colaborando com o aprofundamento do conhecimento sobre o conteúdo desejado, avaliação crítica, condensação das evidências encontradas, perspectiva futura sobre lacunas identificadas e propiciar elementos para as escolhas realizadas (SANTANA. et al., 2020; GARCIA, M. T. et al., 2022).

Os critérios de inclusão consistiram em estar no idioma inglês, português e espanhol, entre os anos de 2017 e 2022, conter no título e *abstract* síndrome metabólica ou *metabolic syndrome*, leitura do título e do *abstract*. Foram excluídos dentro da pesquisa os artigos duplicados, artigos não encontrados, artigos em outros idiomas, artigos nos quais o título ou *abstract* não se relacionarem com o tema proposto, e por fim mediante leitura completa, foram excluídos os textos que faziam relação do uso de medicamentos com a SM, os quais não trouxeram correlação entre probióticos e SM e os quais trazem as intervenções com mudança de alimentação ou rotina de exercício sem correlacionar a suplementação com probióticos.

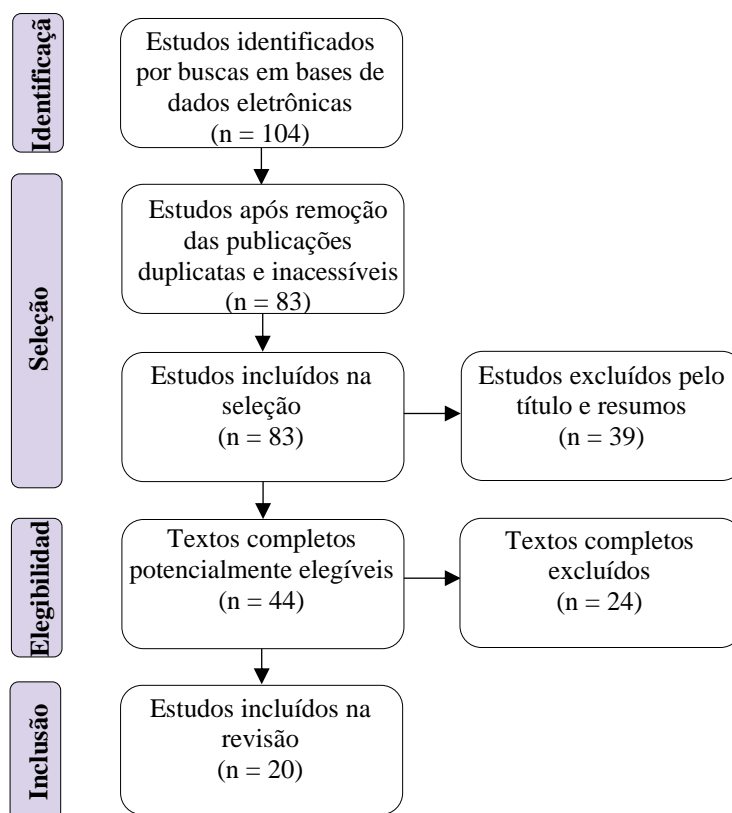
Na revisão foram incluídos uma grande variedade de estudos possibilitando uma maior abrangência e profundidade da revisão. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico, incluindo revisões, metanálises, ensaios clínicos, estudos experimentais, teses, dissertações e Trabalhos de Conclusão de Curso, também foram utilizados sites governamentais, de instituições públicas, de organizações e regulamentação divulgada pelo Diário Oficial da União.

A coleta de dados se deu no mês de agosto de 2022, utilizando a pergunta: Como os probióticos influenciam no quadro da síndrome metabólica? Quais são os principais probióticos usados e quando eles devem ser utilizados no tratamento? Sendo assim, a pesquisa abrangeu estudos que descrevem o efeito do uso dos probióticos no quadro de SM, podendo incluir indivíduos obesos afetados juntamente com diabetes e/ou hipertensão, levando em consideração a avaliação dos parâmetros da síndrome antes e após o uso de probióticos e como se estabelece a terapêutica da síndrome metabólica. Para a busca foram usadas palavras-chave nos idiomas português e inglês, estabelecidos pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS):

“probióticos”, “probiotics”, “síndrome metabólica” e “metabolic syndrome”. A estratégia de pesquisa foi utilizar o DeCS combinado com a técnica de truncamento usando as frases booleanas. No PubMed a busca se deu pela frase a seguir (“metabolic\* syndrome\*”[title] AND probiotic\* [title/ abstract]), no Scielo a busca se deu pela seguinte frase (metabolic\* syndrome\* and probiotic\*) e (síndromes metabólicas e probióticos), no Lilacs foi usada a frase adiante (“metabolic syndrome” and probiotic) e (síndromes metabólicas e probióticos) e por fim do Google acadêmico as frases usadas foram as seguintes (“síndrome\* metabólica\*” e probiótico\*) e (allintitle: "metabolic syndrome" and probiotic).

A seleção dos estudos se deu conforme a figura 2, que apresenta um fluxograma desta etapa, sobre a utilização de probióticos na SM. Foram encontradas 104 publicações. Após a eliminação das duplicatas e trabalhos não disponíveis, foi realizada seleção inicial de 83 artigos pela leitura dos títulos e resumos das publicações. Nessa etapa, foram excluídas 39 das publicações, pois não se relacionavam com a temática, ou eram em outras línguas, ou eram plágio, restando 44 produções para a leitura completa. Foram excluídos outros 24, restando 20 publicações que foram incluídas na revisão. Também foi utilizado o *software* Mendeley para a organização do referencial teórico e das citações.

**Figura 2:** Fluxograma da seleção de estudos



**Fonte:** Autoria própria, 2023.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As SM são distúrbios que alteram os diversos parâmetros. A tabela 2 descreve a correlação entre os estudos e os resultados obtidos por esses. Dentre eles, podemos citar as alterações no perfil lipídico, onde indivíduos afetados terão elevação dos índices de triglicérides (TG), colesterol total (CT), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) (I DBSM, 2005). Notou-se que em estudos que houve a utilização de multicepas há melhora de quase todos os parâmetros, assim como relatado por Iqbal et al. (2018), com uso de uma microcápsula contendo *L. rhamnosus* NCIMB 6375, *L. plantarum* NCIMB 8826 e *L. fermentum* NCIMB 5221, houve a redução de LDL-c, TG, CT, sem alteração significativa do HDL.

Ferrarese et al. (2018), também notou mudanças significativas nos níveis de CT, LDL-c, HDL-c ao utilizar a associação de *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp. e *Streptococcus thermophilus*. Enquanto Obuchowska et al. (2021) e Green et al. (2020), notaram que a utilização de *L. acidophilus*, *L. plantarum* e *B. lactis* demonstraram redução do LDL-c e CT e que a associação das cepas de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* e *B. bifidum*, reduziram o TG, VLDL que também pode estar alterado na SM, enquanto isso aumentaram o HDL-c. He et al. também relatou em seus estudos com animais, que ao utilizar as cepas de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. gasseri* BRN17 permitem a melhorar das dislipidemia. De forma mais geral, Zheng et al., Pan et al., Aron et al., Torres et al., Santos-Marcos et al., Louis-Jean et al. descrevem que todas as espécies de *Lactobacillus* sp. foram capazes de reduzir os níveis de CT e LDL-c. Dessa maneira entende-se que a utilização de cepas combinadas surte bons efeitos sobre os parâmetros bioquímicos do colesterol.

Também foi possível analisar que em estudos onde foi utilizada apenas uma espécie de bactéria, notou-se a diminuição de benefícios, Russo et al. observou um aumento nos níveis do HDL-c e diminuição do LDL-c, ao se utilizar a cepa de *L. fermentum* CRL 1446; Yang et al. relata diminuição do LDL-c e da proporção de LDL-c/HDL-c no uso de *L. reuteri* FYNLJ109L1; Tenório-Jiménez et al. descreve melhora no CT ao utilizar uma cepa de *B. lactis*.

Alguns estudos ainda trazem a falta de efeitos de determinados probióticos, como Kassaian et al. que utilizou a associação entre *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. lactis* e *B. longum* e notou pouca diferença no aumento do HDL-c, assim como Sirtori et al. que não encontrou melhora dos índices de TG e HDL-c ao utilizar *L. acidophilus*, *L. plantarum* e *L. helveticus*, conforme Hadi et al. *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. melhoraram CT, sem mudanças significativas TG, HDL-c e LDL-c; já Zheng et al. não observou nenhuma melhora no uso da



cepa *L. rhamnosus* FZJH6L2. Torna-se importante destacar que a ausência ou pouco efeito ao utilizar as cepas podem estar relacionadas com o pouco tempo de administração e a dosagem utilizada nos estudos.

Outra alteração apresentada na SM é no metabolismo da glicose e da insulina (I DBSM, 2005), os *Lactobacillus* spp. apresentam boa melhora nesses parâmetros, como relatado por Pan et al., Zheng et al., Aron et al., Torres et al., Louis-Jean et al., He et al., tal como em Russo et al. Bem como a melhora dos níveis de glicose pós-prandial e do HOMA-IR. Alguns autores obtiveram apenas melhora da glicose, como Kassaian et al. e Sirtori et al., que reportaram redução na hiperglicemia, Yang et al., que relata diminuição moderada da glicose plasmática. Enquanto outros obtiveram melhora apenas da insulina, como Tenorio-Jiménez et al., Ferrarese et al., He et al. Obuchowska et al. e Green et al., que notaram, ao utilizar o *L. casei*, combinado ou não com outras bactérias, efeitos na RI e Ferrarese et al., que obteve o mesmo efeito com o uso de multiespécies. Ainda Santos-Marcos et al. observaram melhora na tolerância à glicose e na secreção de insulina. No entanto alguns autores, como em Hadi et al. e Tenorio-Jiménez et al., que utilizou a cepa de *L. reuteri* V3401, não obtiveram mudanças nos níveis de insulina. Novamente, vale apenas ressaltar que o tempo e a concentração dos probióticos devem ser levados em consideração para a obtenção de resultados.

A circunferência abdominal, índice de massa corporal (IMC), peso corporal, alterações no tecido adiposo, são todos fatores interligados que aumentam o quadro de SM (KHANNA et al., 2021; TORRES et al., 2019). Foi destacado por tais autores que os gêneros *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. surtem um bom efeito na perda de peso corporal e na diminuição da gordura visceral, assim como citado por Green et al., Ferraresse et al., Zheng et al., Pan et al., Aron et al., Torres et al., Sirtori et al., Louis-Jean et al. Alguns autores correlacionaram os probióticos apenas com a perda de peso, ou circunferência abdominal, ou IMC, como Santos-Marcos et al., Kassaian et al., Hadi et al., He et al. Ainda foi destacado por Russo et al. que a cepa de *L. fermentum* CRL1446 levou a redução do ganho de peso e melhora na adiposidade, assim como por Bernini et al. e Pan et al. com o uso de *L. reuteri*. Já Zheng et al. não demonstraram diminuição de nenhum dos fatores ao usar o *L. rhamnosus* FZJH6L2 em sua intervenção.

A modulação da MI e produção de AGCC estão relacionados com a melhora de fatores, como a disbiose e a inflamação, que são comuns na obesidade, SM e DM (OBUCHOWSKA et al., 2022; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019). Estudos como os de Iqbal et al. e de Santos-Marcos et al. citam que houve elevação do gênero de *Firmicutes* spp. em relação *Bacteroidetes* spp. (F/B) devido aos distúrbios citados acima, são refletidos na perda

de diversidade e no desequilíbrio do arranjo bacteriano do intestino. Yang et al., Santos-Marcos et al., Russo et al., Pan et al., Louis-Jean et al. citam aumento da produção de AGCC, melhorando a saciedade, os sinais de apetite e a composição bacteriana, devido ao aumento de butirato, acetato e propionato. O *L. fermentum* CRL1446 foi a única cepa dos probióticos clássicos que possibilitou o aumento da diversidade da MI.

A regulação da pressão arterial (PA) e disfunção endotelial é importante para a diminuição do risco de DCV e da SM (HADI et al., 2021). Kassaian et al., Pan et al., Sirtori et al., Bernini et al. relataram a melhora da PA. A ação de bactérias do gênero *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp., como *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *B. lactis* HN019, podendo estar associados a *E. faecium* e *S. thermophilus*, melhoram a disfunção endotelial pelo bloqueio da atividade da ECA.

Os estudos de Yang et al., Russo et al., Zheng et al., Aron et al. e Torres et al. relataram melhora dos marcadores de função hepática. Esses podem estar alterados pelo quadro de obesidade e características da SM (SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019). Também foi possível observar por Santos-Marcos et al., Russo et al., Bernini et al., e Torres et al., melhora estresse oxidativo e permeabilidade da barreira intestinal. Como os parâmetros inflamatórios têm um grande peso na alteração da MI, associação a SM, disbiose, adiposidade, endotoxemia, entre outros (HADI et al., 2021; SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019; SILVA; QUEIRÓS, 2019), a maioria dos estudos trazem a modulação do sistema imunológico pelos probióticos, como discutido abaixo.

Yang et al. relatou que o *L. reuteri* FYNLJ109L1, promoveu a diminuição das citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , IL-6 e elevou a IL-10, uma citocina anti-inflamatória. Tenorio-Jiménez et al., demonstrou em suas pesquisas que a utilização separadamente do *L. reuteri* v3401 e *B. lactis*, levou a diminuição nos níveis da inflamação. Em Bernini et al., foi relatado os efeitos benéficos da cepa de *B. lactis* HN019 demonstrando melhora nos níveis de adiponectina e metabólitos do óxido nítrico (NOx). Também houve melhora da inflamação com a redução da IL-6, homocisteína (marcadores de DCV) e hidroperóxidos, associado a peroxidação lipídica.

Iqbal et al. utilizou uma microcápsula com três cepas de bactérias de *Lactobacillus* sp., *L. rhamnosus* NCIMB 6375, *L. plantarum* NCIMB 8826, *L. fermentum* NCIMB 5221, que demonstraram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Em Russo et al. que foi utilizado o *L. fermentum* CRL1446 o que permitiu a diminuição da secreção de leptina, das citocinas TNF- $\alpha$ , interferon gama (IFN- $\gamma$ ), IL-6, aumento da IL-10. No entanto Obuchowska et al. e

Green et al., ao utilizar as espécies de *L. rhamnosus* e *L. casei* observou atuação dessas sobre os processos inflamatórios.

Foram listados nas revisões de Aron et al. e Torres et al. de forma sintetizada, os efeitos nos distúrbios metabólicos de alguns probióticos do gênero *Lactobacillus* spp., como uma melhora na inflamação sistêmica pela redução da permeabilidade da barreira intestinal, melhora do TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, leptina, proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e redução da endotoxemia. Foi possível observar também efeitos em algumas bactérias do gênero *Bifidobacterium* spp., melhora na produção de AGCC influenciando na imunidade inata e adaptativa e no perfil inflamatório, prevenindo assim a endotoxemia. Torres et al. ainda descreveu que os probióticos possuem muitos efeitos anti-inflamatórios relacionados à modulação imunológica, como a ativação de TLR em células epiteliais e dendríticas, auxílio na maturação dessas últimas no intestino, indução da produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), diferenciação de células T auxiliaadoras em células Th2, que são responsáveis pela defesa mediada por fagocitose.

Santos-Marcos et al. descreveu os efeitos das bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia* spp., *F. prausnitzii* e *A. muciniphila*, como a melhorar dos parâmetros inflamatórios, diminuindo as citocinas pró-inflamatórias e aumentando as citocinas anti-inflamatórias, regulação dos macrófagos e célula T reguladores, aumento de células T natural killer (NKT), diminuição do TNF- $\alpha$ , IL-4, nos níveis de gama glutamil transferase (GGT), proteína C reativa (PCR) e o fator nuclear kappa- $\beta$  quinase (IKK- $\beta$ ) no fígado, refletindo na regulação da via gliconeogênica favorecendo melhoria metabólica.

Ferrarese et al., notou que quando agrupadas os *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Streptococcus thermophilus*, elas atuaram na inflamação. Apesar de todos os benefícios já destacados, Louis-Jean et al. cita que as cepas de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. podem ocasionar alguns efeitos colaterais como: flatulência, inchaço, cólica, náuseas e fezes moles.

**Tabela 2:** Relação dos estudos que contém probióticos clássicos

REFERÊNCIA/ DESIGN DO ESTUDO	TÍTULO DO ARTIGO	GÊNERO/ESPÉCIE DO PROBIÓTICO	RESULTADOS DOS ARTIGOS
GREEN; ARORA; PRAKASH, 2020– Revisão sistemática	Microbial medicine: prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução no peso corporal;</li> <li>• Redução LDL-c, CT, TG, VLDL;</li> <li>• Aumento no HDL-c</li> </ul>

OBUCHOWSKA et al., 2022- Revisão	Effects of Probiotic Supplementation during Pregnancy on the Future Maternal Risk of Metabolic Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução moderada nos níveis de glicose (em grávidas);</li> <li>• Redução LDL-c, CT, TG, VLDL;</li> <li>• Aumento no HDL-c</li> </ul>
SIRTORI et al., 2017 - Revisão	Nutraceutical approaches to metabolic syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Enterococcus faecium</i></li> <li>• <i>Streptococcus thermophilus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução peso corporal, IMC e gordura visceral;</li> <li>• Diminuição PA e glicose plasmática;</li> <li>• Não há alteração no HDL, TG e RI;</li> </ul>
HADI et al. 2021 – Revisão sistemática e meta análise de ensaios clínicos randomizados	Effects of probiotic supplementation on anthropometric and metabolic characteristics in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há diferenças no peso corporal;</li> <li>• Redução do HOMA-IR (em intervenções longas);</li> <li>• Não há mudanças nos níveis de insulina;</li> <li>• Redução no Colesterol total (CT);</li> <li>• Mudanças no LDL, HDL e triglicerídeos insignificantes.</li> </ul>
ZHENG et al., 2021 – Ensaio experimental em modelo animal	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> FJSYC4-1 and <i>Lactobacillus reuteri</i> FGSZY33L6 alleviate metabolic syndrome via gut microbiota regulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução no peso;</li> <li>• Redução nos níveis de CT;</li> <li>• Redução moderada da glicose, insulina e HOMA-IR;</li> <li>• Redução das lesões hepáticas</li> </ul>
KASSAIAN et al., 2019 – Ensaio controlado randomizado	Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus acidophilus</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium bifidum</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium lactis</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium longum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução na prevalência de hiperglicemia e hipertensão;</li> <li>• Pouca alteração no HDL-c circunferência abdominal, hipergliceridemia.</li> </ul>
YANG et al., 2021 – Ensaio experimental em animais	<i>Lactobacillus reuteri</i> FYNLJ109L1 Attenuating Metabolic Syndrome in Mice via Gut Microbiota Modulation and Alleviating Inflammation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus reuteri</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem influência na diversidade da microbiota intestinal;</li> <li>• Redução dos danos hepáticos, LDL-c, LDL-c/HDL-c, glicose no sangue;</li> <li>• Melhora de parâmetros inflamatórios.</li> </ul>
RUSSO et al., 2020 – Estudo experimental em animais	Oral administration of <i>Lactobacillus fermentum</i> CRL1446 improves biomarkers of Metabolic Syndrome in mice fed a high-fat diet supplemented with wheat bran	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus fermentum</i> CRL1446</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do peso corporal, da adiposidade, da leptina, citocinas pró-inflamatórias;</li> <li>• Diminuição do HOMA-IR, glicose pós-prandial, LDL hipergliceridemia;</li> <li>• Aumento do HDL e AGCC.</li> </ul>

BERNINI et al., 2018 – Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Effect of <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de adiponectina e Nox;</li> <li>• Melhora do estresse oxidativo, da adiposidade e parâmetros inflamatórios;</li> </ul>
IQBAL; WESTFALL; PRAKASH, 2018 – Estudo experimental em animais	Novel microencapsulated probiotic blend for use in metabolic syndrome: design and in-vivo analysis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus rhamnosus</i></li> <li>• <i>Lactobacillus plantarum</i></li> <li>• <i>Lactobacillus fermentum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora do metabolismo da glicose, perfil inflamatório;</li> <li>• Redução da RI, LDL-c, TG, CT;</li> <li>• Alteração na composição da MI.</li> </ul>
LOUIS-JEAN; MARTIROSYAN, 2019 - Revisão	Nutritionally Attenuating the Human Gut Microbiome to Prevent and Manage Metabolic Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> <li>• <i>Akkermansia muciniphila</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da adiposidade central;</li> <li>• Possíveis efeitos colaterais: flatulência, inchaço, cólica, náuseas e fezes moles.</li> </ul>
PAN et al., 2021 – Meta-análise de ensaios randomizados controlados	A Meta-Analysis of Microbial Therapy Against Metabolic Syndrome: Evidence From Randomized Controlled Trials	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora da glicose no sangue, TC, TG, HDL-C, LDL-C, gordura visceral;</li> <li>• Redução do HOMA-IR, peso corporal e adiposidade.</li> </ul>
FERRARESE et al., 2018 – Revisão, com enfoque de estudos em humanos	Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> <li>• <i>Streptococcus thermophilus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução no peso corporal;</li> <li>• Redução da inflamação;</li> <li>• Redução da resistência insulínica;</li> </ul>

Fonte: Autoria própria, 2023.

Os PPG surgem com o propósito de um tratamento mais específico para as doenças metabólicas, trazendo espécies de bactérias comensais da nossa MI que estão alteradas no processo da doença (CASTAÑEDA GUILLOT, 2021). A tabela 3 apresenta a relação entre as intervenções com os probióticos de nova geração e os resultados observados nos estudos. Ao se comparar os probióticos clássicos com as espécies mais recentes descobertas foi possível observar maiores benefícios na administração deles. Intervenção utilizando a *A. muciniphila*, citado nos estudos de Tenorio-Jiménez et al., Zhou et al., Aron et al. e Castañeda et al., notou-se a diminuição do colesterol plasmático, da inflamação, influenciou no desenvolvimento de moléculas com efeito antioxidante e anti-inflamatório, auxiliou na produção de AGCC (butirato e propionato), reparou a barreira intestinal, modulou a imunidade, as junções apertadas (JA), produziu peptídeos antimicrobianos, melhorou a RI, reduziu a insulinemia, a glicemia sérica, diminuiu o peso corporal, a esteatose hepática e a aterosclerose.

O probiótico *F. prausnitzii*, citado por Castañeda et al. e Santos-Marcos et al. aumentou a produção de IL-10, reduziu a IL-12, IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , também melhorou a permeabilidade da barreira intestinal e realizou a modulação imunológica, demonstrou efeitos anti-inflamatórios em células de adenocarcinoma colorretal (Caco-2) e melhorou a proteína C reativa (PCR) no soro. *E. hallii*, citado por Castañeda et al. promove a homeostase da MI e redução da RI.

Além disso, Castañeda et al. e Torres et al., relacionaram os *Bacteroides uniformis* com a melhora do perfil lipídico, do metabolismo da glicose, RI, redução da leptina e aumento do TNF- $\alpha$  nas células dendríticas pelo estímulo do LPS, melhora das características da SM e da disbiose com a modulação imunológica. Como foi descrito em Castañeda et al. e Aron et al., o probiótico *B. fragilis* é mais utilizado para distúrbios inflamatórios, melhorando a tolerância imunológica, por meio das células T, ativando as vias dos receptores Toll-like (TLR), criando uma resposta mais específica contra bactérias e vírus, protegendo o hospedeiro, modulando a imunidade e diminuindo a insulinemia.

Conforme foi citado em Castañeda et al., os *Clostridium leptum* e *Clostridium coccoides* são utilizados em doenças inflamatórias intestinais, melhorando as alergias pela estimulação das células T reguladoras no colón. Aron et al. ainda citou os benefícios do *Clostridium butyricum*, que foi associado em seu estudo, à melhora das funções do intestino, dos antimicrobianos, do metabolismo da glicose e do perfil lipídico.

**Tabela 3:** Relação dos estudos que contém probióticos de próxima geração.

REFERÊNCIA/ DESIGN DO ESTUDO	TÍTULO DO ARTIGO	GÊNERO/ESPECIE DO PROBIÓTICO	RESULTADOS DOS ARTIGOS
ZHOU; ZHANG, 2019 - Revisão	Akkermansia muciniphila: a promising target for the therapy of metabolic syndrome and related diseases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Akkermansia muciniphila</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do peso;</li> <li>• Auxilia no metabolismo da glicose.</li> </ul>
CASTAÑEDA GUILLOT, 2021 - Revisão	Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación / New biotherapeutics: next-generation probiotics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Akkermansia muciniphila</i></li> <li>• <i>Faecalibacterium prausnitzii</i></li> <li>• <i>Eubacterium hallii</i></li> <li>• <i>Bacteroides</i> spp.</li> <li>• <i>Clostridium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora dos parâmetros inflamatórios, metabolismo da glicose, barreira intestinal;</li> <li>• Modula a imunidade e composição da MI.</li> </ul>

ARON <i>et al.</i> 2021 – Revisão sistemática	Recognizing the Benefits of Pre-/Probiotics in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus Considering the Influence of <i>Akkermansia muciniphila</i> as a Key Gut Bacterium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> <li>• <i>Akkermansia muciniphila</i></li> <li>• <i>Clostridium butyricum</i></li> <li>• <i>Bacteroides fragilis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da circunferência abdominal; pressão arterial;</li> <li>• Melhora da RI; perfil lipídico; parâmetros inflamatórios; estresse oxidativo;</li> <li>• Diminuição da endotoxemia;</li> <li>• Aumento da composição da MI</li> </ul>
HE; SHI, 2017 – Revisão	Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> <li>• <i>Akkermansia muciniphila</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução no peso corporal;</li> <li>• Diminuição nos níveis glicêmicos;</li> <li>• Melhora no metabolismo lipídico;</li> <li>• Prevenção de inflamação/infecção.</li> </ul>
TENORIO-JIMÉNEZ <i>et al.</i> , 2019 – Ensaio clínico randomizado controlado cruzado em humanos, duplo-cego	<i>Lactobacillus reuteri</i> V3401 Reduces Inflammatory Biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Akkermansia muciniphila</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora da disbiose;</li> <li>• Melhora da inflamação.</li> </ul>
SANTOS-MARCOS; PEREZ-JIMENEZ; CAMARGO, 2019 – Revisão	The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Faecalibacterium prausnitzii</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> <li>• <i>Roseburia</i> spp.</li> <li>• <i>Akkermansia muciniphila</i></li> <li>• <i>Prevotella</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora da RI; perfil lipídico; parâmetros inflamatórios; estresse oxidativo, metabolismo da glicose;</li> <li>• Diminuição da endotoxemia, ganho de peso, perfil lipídico;</li> <li>• Modulação composição da MI.</li> </ul>
TORRES <i>et al.</i> , 2019 – Revisão	Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> spp.</li> <li>• <i>Bacteroides</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da circunferência abdominal; glicemia basal, pressão arterial;</li> <li>• Melhora da RI; perfil lipídico; parâmetros inflamatórios; estresse oxidativo, barreira intestinal;</li> <li>• Diminuição da endotoxemia;</li> <li>• Modula a imunidade e composição da MI.</li> </ul>

Fonte: Autoria própria, 2023.

## 5. CONCLUSÃO

As Síndromes Metabólicas são influenciadas diretamente pelo estilo de vida, alimentação, uso de medicamentos, genética e ambiente. Esses fatores associados podem ocasionar um processo de disbiose, no qual as populações bacterianas residentes entram em desequilíbrio influenciando no processo de saúde e doença; uma vez que a microbiota participa dos diversos processos fisiológicos, metabólicos e imunológicos do corpo humano.

O tratamento para as SM está voltado para mudanças no estilo de vida e medicação, porém seu uso ocasiona várias reações adversas. Nesse sentido, os estudos aqui apresentados sugerem que os probióticos podem ser utilizados como auxiliares no tratamento das SM, uma vez que podem atuar como moduladores da microbiota na melhora dos parâmetros bioquímicos e inflamatórios.

Desse modo, a partir da avaliação dos artigos, nota-se que ainda existem algumas lacunas na pesquisa, como a padronização das doses e o tipo de cepa mais adequada para cada paciente, sendo assim, sugere-se que mais estudos sejam feitos a respeito da temática que vem tomando força nos últimos anos.



## REFERÊNCIAS

ARNORIAGA-RODRÍGUEZ, M.; FERNÁNDEZ-REAL, J. M. Microbiota impacts on chronic inflammation and metabolic syndrome - related cognitive dysfunction. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 4, p. 473–480, 28 dez. 2019.

ARON, R. A. C. et al. Recognizing the benefits of pre-/probiotics in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus considering the influence of *akkermansia muciniphila* as a key gut bacterium. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 1–32, 2021.

BERNINI, L. J. et al. Effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. 6, p. 645–652, 2018.

CASTAÑEDA GUILLOT, C. Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación TT - New biotherapeutics: next-generation probiotics. **Rev. cuba. pediatr**, v. 93, n. 1, p. e1384–e1384, 2021.

CICERO, A. F. G. et al. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. **European Journal of Nutrition**, v. 60, n. 2, p. 655–663, 2021.

DONG, Y. et al. Probiotic Foods and Supplements Interventions for Metabolic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Clinical Trials. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 3, p. 224–241, 2019.

FERRARESE, R. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 21, p. 7588–7605, 2018.

GARCIA, M. T. et al. Avaliação dos bancos de alimentos: uma revisão integrativa da literatura nacional. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 28, p. 1-14, 2022.

GAWLIK-KOTELNICKA, O. et al. The influence of probiotic supplementation on depressive symptoms, inflammation, and oxidative stress parameters and fecal microbiota in patients with depression depending on metabolic syndrome comorbidity—pro-demet randomized study protocol. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 7, 2021.

GREEN, M.; ARORA, K.; PRAKASH, S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2890, 21 abr. 2020.

HADI, A. et al. Effects of probiotic supplementation on anthropometric and metabolic characteristics in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 7, p. 4662–4673, 2021.

HE, M.; SHI, B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: The role of probiotics and prebiotics. **Cell and Bioscience**, v. 7, n. 1, p. 1–14, 2017.

HOFFMAN, D. J. et al. Developmental Origins of Metabolic Diseases. **Physiological Reviews**,

v. 101, n. 3, p. 739–795, 2021.

HSU, C.-N. et al. Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11872, p. 21, 2 nov. 2021.

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. I **Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2005.

ILSI EUROPE. **Ilsi Europe Concise Monograph Series: Probióticos , Prebióticos e a Microbiota Intestinal** International Life Sciences Institute, 2013. Disponível em: [www.ils.eu](http://www.ils.eu)

IQBAL, U. H.; WESTFALL, S.; PRAKASH, S. Novel microencapsulated probiotic blend for use in metabolic syndrome: design and in-vivo analysis. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 46, n. sup3, p. S116–S124, 2018.

KASSAIAN, N. et al. Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized controlled trial. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 13, n. 5, p. 2991–2996, 2019.

KHANNA, S. et al. Synbiotic (Lactiplantibacillus pentosus GSSK2 and isomaltoligosaccharides) supplementation modulates pathophysiology and gut dysbiosis in experimental metabolic syndrome. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–16, 2021.

LOUIS-JEAN, S.; MARTIROSYAN, D. Nutritionally Attenuating the Human Gut Microbiome to Prevent and Manage Metabolic Syndrome. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, n. 46, p. 12675–12684, 2019.

LURBE, E.; INGELFINGER, J. Developmental and Early Life Origins of Cardiometabolic Risk Factors: Novel Findings and Implications. **Hypertension**, v. 77, n. 2, p. 308–318, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano De Ações Estratégicas Para O Enfrentamento Das Doenças Crônicas E Agravos Não Transmissíveis No Brasil 2021-2030**. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_enfrentamento\\_doencas\\_cronicas\\_agravos\\_2021\\_2030.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_enfrentamento_doencas_cronicas_agravos_2021_2030.pdf)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O impacto da obesidade Saúde e Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quer-ter-peso-saudavel/noticias/2022/o-impacto-da-obesidade#:~:text=Traduzindo%20em%20números%2C%20aproximadamente%2060,Nacional%20de%20Saúde%20PNS%2F2020>. Acesso em: 03 fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução da diretoria colegiada RDC No 242, de 26 de Julho de 2018 Diário Oficial da União**, 2018. Disponível em: [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380552/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-242-de-26-de-julho-de-2018-34380517](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380552/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-242-de-26-de-julho-de-2018-34380517)

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. **Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável no Brasil Saúde e Bem-Estar**, 2023. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs/3>

OBUCHOWSKA, A. et al. Effects of Probiotic Supplementation during Pregnancy on the Future Maternal Risk of Metabolic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8253, 26 jul. 2022.

PAN, B. et al. A Meta-Analysis of Microbial Therapy Against Metabolic Syndrome: Evidence From Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, n. December, p. 18, 15 dez. 2021.

PEREIRA, A. A. **Avaliação de Firmicutes e Clostridium na microbiota de mulheres no climatério e sua relação com a síndrome metabólica**. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, 2021.

PILAR, B. C. **Efeitos do óleo de linhaça e da lignana secoisolariciresinol diglicosídeo (sdg) em um modelo de síndrome metabólica em ratos wistar**. 2017. 71 f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Universidade Federal do Pampa, Uruguaiiana, 2017.

RUSSO, M. et al. Oral administration of: *Lactobacillus fermentum* CRL1446 improves biomarkers of metabolic syndrome in mice fed a high-fat diet supplemented with wheat bran. **Food and Function**, v. 11, n. 5, p. 3879–3894, 2020.

SANTANA, A. I. C. et al. Association between metabolic syndrome and work: an integrative review of the literature. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v. 18, n. 2, p. 185-193, 2020.

SANTOS-MARCOS, J. A.; PEREZ-JIMENEZ, F.; CAMARGO, A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 70, p. 1–27, 2019.

SILVA, Y. B. F. DA; QUEIRÓS, D. R. N. DE. **A microbiota intestinal e a sua relação com a obesidade: uma revisão de literatura**. 2019. 19 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) - Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Brasília, 2019.

SIRTORI C. R. et al. Nutraceutical approaches to metabolic syndrome. **Annals of Medicine**, v. 49, n. 8, p. 678–97, 2017.

SYAUQY, A. et al. Association of dietary patterns with components of metabolic syndrome and inflammation among middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 1–12, 2018.

TENORIO-JIMÉNEZ, C. et al. *Lactobacillus reuteri* v3401 reduces inflammatory biomarkers and modifies the gastrointestinal microbiome in adults with metabolic syndrome: The PROSIR study. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1–14, 2019.

TORRES, S. et al. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 1, p. 27–43, 24 fev. 2019.

YANG, B. et al. *Lactobacillus reuteri* FYNLJ109L1 Attenuating Metabolic Syndrome in Mice via Gut Microbiota Modulation and Alleviating Inflammation. **Foods**, v. 10, n. 9, p. 2081, 2 set. 2021.

ZHENG, F. et al. Lactobacillus rhamnosus FJSYC4-1 and Lactobacillus reuteri FGSZY33L6 alleviate metabolic syndrome via gut microbiota regulation. **Food and Function**, v. 12, n. 9, p. 3919–3930, 2021.

ZHOU, J. C.; ZHANG, X. W. Akkermansia muciniphila: a promising target for the therapy of metabolic syndrome and related diseases. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 17, n. 11, p. 835–841, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Obesity and overweight**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 03 fev. 2023.