

JÉSSICA DE ANDRADE

**EFEITOS DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E
SIMBIÓTICOS NA SÍNDROME METABÓLICA E
PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM SOBREPESO/OBESIDADE:
Uma revisão sistemática**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2019**

JÉSSICA DE ANDRADE

**EFEITOS DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA
SÍNDROME METABÓLICA E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO/OBESIDADE:**

Uma revisão sistemática

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Professor Orientador: Profa. Dra. Simone van de Sande Lee
Professor Coorientador: Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes
Trindade**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2019**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

de Andrade, Jéssica

Efeitos de prebióticos, probióticos e simbióticos na síndrome metabólica e parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade : Uma revisão sistemática / Jéssica de Andrade ; orientadora, Simone van de Sande Lee, coorientador, Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, 2019.
52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Probióticos, prebióticos, simbióticos. 3. Crianças e adolescentes. 4. Sobrepeso e obesidade. 5. Síndrome metabólica. I. van de Sande Lee, Simone . II. Benício Santos de Moraes Trindade, Erasmo. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por me apoiarem durante toda essa caminhada, sempre acreditando no meu potencial e me incentivando a ir atrás dos meus sonhos. Em especial, agradeço a minha mãe Lúcia Francisca Andrade, mulher de coração grande e generoso, a quem eu dedico todas as minhas conquistas.

À minha segunda família: Lúcia Regina Gomes Schultz, mulher a qual me espelhei durante toda essa caminhada e que me proporcionou a oportunidade de ir mais além; Luiz Carlos Mattos dos Santos e Camila Nemoto Mendonça, irmãos de coração que me apresentaram ao mundo da Medicina e me fizeram criar amor por essa profissão; Juliana Mattos dos Santos, grande irmã de coração que me ensina tanto desde os meus primeiros passos, meu exemplo de caráter e ética.

Ao meu namorado, Caio Corrêa Costa, que tem se feito presente em todos os momentos e planeja comigo meus sonhos. Agradeço pelos aprendizados e planos compartilhados a cada dia. Obrigada por todo apoio e paciência nesta reta final.

A minhas amigas e grupo de internato: Ketlin, Máisa e Amanda. Em especial, agradeço a Amanda Martins pela paciência e amizade nesses cinco anos e à minha grande amiga e colega de curso Catarina Dantas Corrêa pelo companheirismo tão importante nesta reta final.

Ao Prof. Dr. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa desde o início do curso, e desde então ter me orientado tão bem em todos os trabalhos que desenvolvi. Grande profissional e exemplar professor, que sempre acreditou no meu potencial, além de se preocupar com o meu bem-estar. Meu muito obrigada por ter mudado minha trajetória acadêmica para melhor. Levarei seus ensinamentos em cada passo da minha vida profissional.

Aos participantes da equipe de pesquisa em Imunonutrição e Metabolismo, coordenada pelo Prof. Erasmo: Arthur Mello e Luana Pucci, participantes deste trabalho e que com muita paciência me auxiliaram em diversas etapas. Em especial, agradeço ao Ricardo Fernandes por ter me orientado com tanta excelência desde o início da faculdade, me ensinando muito mais sobre ética, pesquisa e metodologia científica do que eu poderia jamais imaginar aprender. Meu muito obrigada pela paciência em todos esses anos, és um grande exemplo de pesquisador e profissional para mim.

À Prof. Dra. Simone van de Sande Lee, obrigada por ter acreditado no meu projeto e me orientado de forma tão cuidadosa.

A todos os professores e profissionais da saúde que me orientaram durante esta trajetória acadêmica, seja no âmbito do ensino, pesquisa ou extensão: Prof. Dr. Carlos Rodrigo Zárate-Bladés, Prof. Dra. Domitila Augusta Huber, Helena Debiazi Zomer, Dra Ana Nataly Adriane Bezerra Thierste. Todos seus ensinamentos contribuíram para a profissional que ainda irei me tornar.

A todos que de alguma forma estiveram presentes na minha caminhada e participaram da minha história. Jamais seria possível vivenciar esse sonho sem a ajuda de tantos que apostaram que eu seria capaz.

RESUMO

Introdução & Objetivo: A obesidade em crianças tem se tornado um assunto importante de saúde pública, estando relacionada a outras comorbidades como síndrome metabólica e resistência insulínica. Sabe-se que a microbiota intestinal em indivíduo obeso é diferente daquela em indivíduos eutróficos. Adicionalmente, alguns estudos tem verificado que o uso de moduladores da microbiota intestinal, como probióticos, prebióticos e simbióticos, poderiam melhorar parâmetros antropométricos. Não há revisões sistemáticas que analisem os efeitos de todos esses moduladores em crianças e/ou adolescentes com obesidade/sobrepeso. O objetivo desse estudo é avaliar os efeitos de prebióticos, probióticos e simbióticos na síndrome metabólica e suas alterações nos parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

Métodos: Uma revisão sistemática da literatura foi realizada em 21 de julho de 2018, e atualizada em 11 de julho de 2019, utilizando 4 diferentes bases de dados.

Resultados: Doze ensaios clínicos (7 utilizando probióticos, 2 com prebióticos e 3 com simbióticos) representando 663 crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade foram incluídos. Todos os ensaios clínicos tiveram IMC como desfecho, dez avaliaram perfil lipídico e sete mensuraram marcadores inflamatórios. Cinco estudos (dois com probióticos, dois com prebióticos e um com simbiótico como intervenção) relataram diminuição do IMC. Dois estudos que utilizaram probióticos notaram diminuição de marcadores séricos inflamatórios, enquanto naqueles que utilizaram prebióticos apenas um notou redução. Dois estudos com probióticos reportaram melhora do perfil lipídico, o mesmo ocorreu com um estudo utilizando prebióticos e dois estudos com simbióticos como intervenção.

Conclusões: A suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos pode trazer potenciais benefícios a crianças e adolescentes com síndrome metabólica, porém ainda são necessários mais estudos para que se possa determinar a aplicabilidade clínica desta intervenção como terapia adjuvante no tratamento de crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; Probióticos; Prebióticos; Simbióticos; Obesidade.

ABSTRACT

Background & Aims: Obesity in childhood has become an important public health issue, being related to other comorbidities such as metabolic syndrome and insulin resistance. The intestinal microbiota in obese individuals is known to be different from that in eutrophic individuals. Additionally, some studies have reported that the use of intestinal microbiota modulators, such as probiotics, prebiotics and synbiotics, could improve anthropometric parameters. There are no systematic reviews analyzing the effects of all these modulators in overweight/obese children and adolescents. The aim of this study is to evaluate the effects of prebiotics, probiotics and synbiotics on metabolic syndrome and their changes in anthropometric parameters in overweight/obese children and adolescents.

Methods: A systematic review of the literature was performed until July 21, 2018 and updated on July 11, 2019 in four electronic databases.

Results: Twelve clinical trials (7 probiotics, 2 prebiotics and 3 synbiotics trials) representing 663 overweight/obese children and adolescents were included. All trials evaluated BMI, ten evaluated lipid profile and seven measured inflammatory markers. Five studies (two probiotics, two prebiotics and one synbiotic trial) reported a decrease in BMI. Two probiotics trials showed a decreased on serum inflammatory markers, while only one prebiotic trial noted this same result. Two probiotic studies reported improvement in lipid profile, the same was observed on one prebiotic trail and two synbiotics trials.

Conclusions: Probiotic, prebiotic and symbiotic supplementation may have potential benefits for children and adolescents with metabolic syndrome, but further studies are needed to determine the clinical application of this intervention as adjunctive therapy for the treatment of overweight / obese children and adolescents.

Keywords: Metabolic Syndrome; Probiotics; Prebiotics; Synbiotics; Obesity

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
1. INTRODUÇÃO	1
2 MÉTODOS	2
2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	2
2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	3
2.3 EXTRAÇÃO DE DADOS	3
2.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	4
2.5 SÍNTESE DE DADOS	4
3 RESULTADOS	5
3.1 RESULTADOS DA BUSCA	5
3.2 ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS	5
3.3 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	7
3.4 DESECHOS NOS ESTUDOS COM PROBIÓTICOS	8
3.5 DESFECHOS NOS ESTUDOS COM PREBIÓTICOS	9
3.6 DESFECHOS NOS ESTUDOS COM SIMBIÓTICOS	11
3.7 EFEITOS ADVERSOS	12
4 DISCUSSÃO	12
5. CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS	15
APÊNDICE. A – Ficha de extração de dados	22
ANEXO A	25
ANEXO B	26
ANEXO C	27
ANEXO D	33
ANEXO E	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos.....	26
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela 1 – Grupo de termos de pesquisa (estratégia PICO) utilizados para a estratégia de busca	25
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos.....	27
Tabela 3 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CA	Circunferência abdominal
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
IL-6	Interleucina 6
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C-Reativa
SM	Síndrome Metabólica
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

1. INTRODUÇÃO

Há inúmeras definições para Síndrome Metabólica (SM), sendo a mais aceita atualmente a definição proposta pela *International Diabetes Federation* (IDF), em 2006¹. Na pediatria, a definição de SM ainda é um tema controverso. Apesar disso, múltiplos componentes da síndrome são fatores de risco para doenças cardiovasculares, além de se relacionar com a obesidade². Considerando a importância de identificação precoce da SM em crianças e a ausência de uma definição específica para crianças e adolescentes, a IDF propôs em 2007 uma definição³. Nesta definição, crianças menores que 6 anos foram excluídas devido a insuficiência de estudos, recomendando que a síndrome metabólica não seja diagnosticada em menores de 10 anos. Para maiores de 10 anos, a síndrome pode ser diagnosticada a partir da obesidade abdominal e a presença de duas ou mais das seguintes condições clínicas: triglicerídeos elevados, níveis baixos de colesterol HDL, pressão arterial aumentada ou níveis elevados de glicose plasmática. Para maiores de 16 anos, o diagnóstico pode ser feito pelos mesmos critérios utilizados em adultos^{1,3}.

A causa principal da SM ainda não é um consenso, mas sabe-se que a resistência insulínica e obesidade são fatores significativos¹. Esta última tem se constituído como um importante problema de saúde pública no mundo, especialmente em crianças, afetando sua saúde, educação e qualidade de vida^{4,5}. Além de a obesidade estar relacionada com resistência insulínica e síndrome metabólica, ela contribui para outras comorbidades como hipertensão, dislipidemia e maior risco para doenças cardiovasculares¹. Adicionalmente, sabe-se que a microbiota intestinal em obesos é diferente daquela em indivíduos eutróficos e pode influenciar no ganho de peso⁶⁻⁹. A alteração da microbiota exerce influência na regulação da permeabilidade intestinal, facilitando a passagem de componentes bacterianos como os lipopolissacarídeos (LPS) provenientes de bactérias gram-negativas, para a corrente sanguínea e, conseqüentemente, promovendo ativação inflamatória¹⁰. Postula-se, inclusive, que essa disbiose da microbiota intestinal pode participar no desenvolvimento da obesidade¹¹.

Diante disto, alguns estudos^{12,13} tem verificado que o uso de moduladores da microbiota intestinal poderiam melhorar parâmetros metabólicos. Entre eles, os prebióticos, que são definidos como ingredientes fermentados selecionados que resultam em mudanças específicas na composição da microbiota intestinal¹⁴. E os simbióticos são produtos que contêm tanto prebióticos quanto probióticos, que são microorganismos vivos que conferem

benefícios à saúde ao hospedeiro quando administrados em doses adequadas¹⁵. As espécies mais utilizadas destes são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*¹⁴.

A partir desse potencial para influenciar a composição e funcionamento da microbiota intestinal, e seu baixo risco de efeitos colaterais, o uso de prebióticos e outros moduladores parecem promissores para o tratamento da obesidade em crianças e adolescentes. Alguns estudos já analisaram o efeito de moduladores da microbiota intestinal nessa população¹⁶⁻¹⁹. No entanto, há uma carência de revisões sistemáticas que tenham avaliado os efeitos dessas intervenções na população pediátrica com sobrepeso ou obesidade. Assim, o objetivo dessa revisão é avaliar os efeitos de prebióticos, probióticos e simbióticos na síndrome metabólica e suas alterações em parâmetros clínicos e bioquímicos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

2. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi feita de acordo com as recomendações de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*²⁰ e *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)*²¹. O protocolo da revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/), sob o número CRD42018108580. O critério PICO (população, intervenção/exposição, comparação e desfecho) e a pergunta da pesquisa utilizada para determinar as palavras-chave e estratégia de busca são mostrados na Tabela 1.

2.1. Estratégia de busca

A busca em literatura foi realizada em 21 de julho de 2018, e atualizada em 11 de julho de 2019, utilizando 4 diferentes bases de dados: *PUBMED* (via *PubMed*; *National Library of Medicine, Bethesda, Maryland*); *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* (via *Cochrane Library*; *Wiley Online Library, New York, USA*); *Science Direct* (via *Scopus, Elsevier, Philadelphia, USA*); and *Web of Knowledge* (via *Web of Science, Thomson Reuters, New York, USA*). Os termos utilizados são mostrados na Tabela 1.

A estratégia foi feita de acordo com as orientações de cada base de dados, utilizando operadores Booleano (*OR* para combinar termos de um mesmo grupo PICO e *AND* para combinar termos de um grupo PICO diferente), símbolos truncadores (*), aspas e asteriscos. Não foi utilizado nenhum filtro para refinar a pesquisa. As referências e revisões relevantes sobre o tema foram checadas manualmente para identificar estudos relevantes.

2.2 Critérios de elegibilidade

Os títulos e resumos dos artigos foram revisados para escolher os estudos de interesse. Quando não houvesse informação suficiente nesses dois quesitos, a avaliação era feita no texto todo. Os critérios de elegibilidade eram: ensaios clínicos, controlados, randomizados, utilizando probióticos, prebióticos ou simbióticos como intervenção em crianças ou adolescentes com obesidade (Índice de Massa Corpórea [IMC] percentil > 95 para idade e gênero) ou sobrepeso (IMC percentil > 85 para idade e gênero)²², faixa etária até 18 anos, desfecho que envolvesse marcadores antropométricos ou plasmáticos da SM. Os artigos potencialmente elegíveis, mas com informações incompletas ou pouco claras, o autor correspondente foi contatado via e-mail para dados adicionais. Artigos duplicados foram excluídos.

2.3 Extração de dados

Os dados foram extraídos dos estudos elegíveis por dois revisores independentes e confrontados utilizando a ferramenta contida no Apêndice A, construída pelos próprios revisores de acordo com recomendações da Cochrane²⁰. Os artigos eram consultados novamente em caso de divergência de opiniões. Os seguintes dados foram extraídos: local, características dos pacientes (sexo, idade, IMC, medicações utilizadas, comorbidades), tamanho da amostra, composição da intervenção e do placebo, dose, duração do tratamento, desenho do estudo, cegamento, informações da dieta e de atividade física, proporção de perda de seguimento, efeitos adversos, estratégia de análise e desfechos de interesse. Os desfechos de interesse foram: parâmetros antropométricos (peso, IMC, circunferência abdominal [CA],

composição corporal), pressão arterial, parâmetros metabólicos (hormônios relacionados à saciedade, colesterol HDL, triglicerídeos, glicemia) e parâmetros inflamatórios (Proteína C-Reativa [PCR], Fator de necrose tumoral alfa [TNF- α], Interleucina 6 [IL-6]).

2.4 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta atualizada da Cochrane recomendada para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados: RoB 2²³. A ferramenta analisa o risco de ocorrência de cinco domínios de viés: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios da intervenção pretendida, viés devido à perda de dados do desfecho, viés na medição do desfecho, viés na seleção do desfecho relatado. Em cada domínio, dois revisores independentes julgaram em alto, baixo ou incerto o risco de viés. No caso de discordância entre os dois autores, foi realizada uma discussão até chegar a um consenso no julgamento do risco de viés.

2.5 Síntese dos dados

As diferenças significativas dos desfechos entre o grupo intervenção e o grupo controle depois da suplementação foram extraídas dos relatos do estudo. Esses efeitos do tratamento foram sumarizados na revisão sistemática. Após analisado, foi observado que uma meta-análise não poderia ser realizada devido a importantes diferenças entre os 10 ensaios clínicos analisados: principalmente devido aos diferentes tipos de prebióticos, probióticos e simbióticos utilizados (prebióticos: apesar de utilizarem a mesma substância, somente dois estudos utilizaram prebióticos, com diferentes doses entre as faixas etárias; simbióticos: somente um estudo utilizou simbióticos; probióticos: foram utilizadas diferentes cepas entre os 7 estudos, com proporções diferentes de cada uma delas), diferença nas metodologias para mensurar os desfechos, populações heterogêneas (idades, comorbidades, falta de dados sobre atividade física), diferente veículo de administração, diferença no protocolo de análise e o risco de viés.

3. RESULTADOS

3.1 Resultados da busca

Na busca em base de dados foram identificados 9.785 estudos. Nenhum estudo foi incluído após análise das referências de importantes revisões do assunto. Dos 9.785 estudos, 3.638 eram duplicados e foram excluídos. Após leitura de títulos e resumos, 6.120 artigos foram excluídos e 27 artigos foram escolhidos como elegíveis. Destes, 1 se tratava de ensaio clínico não controlado, 4 não tinham o desfecho ou população de interesse, e 8 eram registros de protocolos de estudo que foram publicados como artigo completo. Após contato com os autores destes estudos que eram apenas registro de protocolo, a fim de checar se já haviam finalizado o ensaio e publicado os dados, os mesmos foram excluídos por ainda não possuir dados publicados que possibilitassem a inclusão do estudo. Por fim, 12 ensaios clínicos (7 com administração de probióticos, 2 com administração de prebióticos e 3 de simbióticos) foram incluídos. Entre esses, 2 ensaios clínicos originaram 4 diferentes publicações (2 artigos referentes a cada um dos ensaios). Deste modo, os artigos foram considerados como um único estudo, e as diferentes publicações analisadas como parte originada de um mesmo ensaio clínico. O processo de seleção é mostrado na Figura 1.

3.2 Análise das características

As características dos 12 ensaios clínicos incluídos são mostradas na Tabela 2. Todos eles foram publicados entre 2011 e 2019. Todos os estudos tiveram como desfecho o IMC. Os dois estudos com prebióticos tiveram como desfecho o *homeostatic model assessment for insulin resistente 2* (HOMA2-IR)³²⁻³³. Os estudos que verificaram enzimas hepáticas eram todos com probióticos como intervenção^{24,25,27,29}. Cinco dos doze estudos eram da Europa (todos utilizando probióticos como intervenção)^{24,26,29-31} e três do Irã^{25,36,37}. O tamanho da amostra analisada variou de 19 a 54 participantes em ensaios utilizando probióticos, de 42 a 97 nos ensaios que utilizaram prebióticos e 46 a 86 naqueles que utilizaram simbióticos. A duração de administração da intervenção variou de 8 a 13 semanas nos estudos com probióticos, de 12 a 16 naqueles com prebióticos e 4 a 12 nos que utilizaram simbióticos. Os

prebióticos utilizados foram frutooligossacarídeos, em um dos estudos associado com inulina, na dose de 8 gramas, sendo que um dos estudos utilizou 15 gramas por dia em pacientes com idade entre 12 a 18 anos. Os simbióticos administrados consistem na combinação de frutooligossacarídeos e espécies de *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* e/ou *Streptococcus*. Todos os estudos com simbióticos associaram também vitaminas (A, complexo B, C e E). A dose de prebiótico nos estudos com simbióticos só foi relatada em um estudo³⁴, em que foi utilizado 625 mg de frutooligossacarídeo e 400 mg de lactulose. O veículo de administração nos estudos com probióticos variou entre eles. Quatro^{25-27,29} estudos utilizaram cápsulas, um²⁴ utilizou pó a ser dissolvido em líquido, um²⁸ utilizou bebida pronta com as cepas de bactéria como veículo de administração e, por último, um³⁰ não especificou, descrevendo apenas como via oral de administração. Nos estudos com prebióticos, todos utilizaram sachês. Naqueles com simbióticos, um³⁴ utilizou sachês, e os outros³⁵⁻³⁷ utilizaram cápsulas.

Doze ensaios clínicos utilizaram o placebo como comparador^{24-33,35-37}. Um estudo³⁴, com o prebiótico como intervenção, utilizou como comparador mudanças no estilo de vida. Outro estudo dividiu os participantes em quatro grupos, sendo que em um deles o comparador era apenas a intervenção ao estilo de vida²⁷. Neste último estudo, somente os grupos que recebiam placebo ou probióticos eram duplo-cego, os que tinham apenas a intervenção ao estilo de vida como comparador não foram considerados cegados. Sobre o desenho de estudo, os doze ensaios clínicos eram paralelos. Dentre eles, um estudo utilizando prebiótico não era cegado³⁴, assim como o grupo que não recebeu placebo do estudo utilizando probiótico previamente citado²⁷. Dois ensaios-clínicos eram triplo-cegos, um utilizando o probiótico como intervenção²⁵ e o outro utilizando o simbiótico³⁶⁻³⁷. Os outros nove estudos eram duplamente cegados^{24,26-33,35}.

No total, 663 participantes foram incluídos nesta revisão sistemática (182 relacionados aos ensaios clínicos com probióticos, 70 relacionados com o uso de prebióticos e 95 com simbióticos). A idade dos participantes dos estudos com probióticos variou de 6 a 18 anos, sendo que um dos estudos³⁰ descreveu apenas a idade média e desvio padrão dos participantes. Nos ensaios clínicos com prebióticos, a idade variou de 7 a 18 anos, e nos estudos com simbióticos de 5 a 17 anos. Todos os ensaios clínicos incluíram participantes do sexo masculino e feminino. O IMC médio dos participantes no início dos estudos variou de 25,6 a 30,7 kg/m² nos ensaios clínicos com probióticos, de 26,2 a 28,1 kg/m² naqueles com prebióticos. Já nos estudos com simbióticos, apenas um estudo³⁴ descreveu o IMC médio, os outros estudos³⁵⁻³⁷ descreveram o escore z do IMC. No momento inicial do estudo, cinco^{25,26,27,29,30} dos ensaios clínicos com probióticos como intervenção reportaram não haver

diferença significativa no IMC entre o grupo placebo e o grupo intervenção. Um²⁴ não relatou se havia ou não diferença significativa, e um²⁸ reportou haver diferença, sendo o IMC significativamente maior nos indivíduos do grupo placebo. Nos estudos com prebióticos³¹⁻³³, nenhum deles reportou diferença significativa no momento inicial do estudo em relação do IMC. Já nos ensaios clínicos com simbióticos, um³⁵ dos estudos reportou existir diferença significativa entre os grupos quanto ao IMC, enquanto os outros dois estudos^{34,36,37} não havia essa diferença. Depois da intervenção com probióticos, quatro^{25,26,29,30} estudos reportaram diminuição significativa do IMC quando comparado ao grupo placebo. Inclusive, um²⁷ dos estudos reportou redução mais significativa no grupo que teve como intervenção o probiótico junto à mudança no estilo de vida, do que nos indivíduos que receberam apenas probiótico ou apenas mudanças no estilo de vida. Nos ensaios clínicos com prebióticos, somente um estudo^{32,33} reportou diminuição significativa do IMC, e nos ensaios que utilizaram simbióticos, dois^{34,36,37} estudos observaram esse mesmo resultado.

3.3 Análise do risco de viés

Os resultados do risco de viés pela ferramenta da Cochrane são apresentados na Fig. 2. De acordo com essa ferramenta, nenhum dos estudos estava completamente livre de viés. Em quatro domínios, houve divergência entre os autores quanto à classificação do risco de viés, chegando a consenso após discussão. Sete dos estudos (quatro com probióticos, dois com prebióticos e um com simbiótico) realizaram um processo de randomização adequado. Já sobre o desvio da intervenção pretendida, dois estudos^{24,26} tiveram a avaliação de baixo risco, enquanto os outros^{25,27,34,35} foram considerados de alto risco, e os dois últimos^{29,30} como algumas preocupações. Três estudos^{29,34,35} tiveram alto risco de viés para os domínios de viés devido à perda de dados do desfecho e viés na medicação do desfecho, enquanto outros três^{24,26,28} (todos com prebióticos) tiveram baixo risco de viés nesses dois domínios conjuntamente. Nenhum dos estudos esteve completamente livre de viés na seleção do desfecho relatado, sendo que todos obtiveram o conceito “algumas preocupações” para este domínio. Ainda, nenhum dos estudos teve baixo risco global de viés, e oito^{25,27,29,30,31,34,35,36,37} (incluindo os três estudos com simbióticos) dos doze ensaios clínicos foram considerados com alto risco global de viés.

3.4 Desfechos nos estudos com probióticos

3.4.1. Parâmetros antropométricos e pressão arterial

Todos os ensaios clínicos com probióticos analisaram o IMC, sendo que três^{26,29,30} reportam apenas o escore z do IMC. Todos eles utilizaram espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e dois^{24,28} utilizaram também espécies de *Streptococcus*. Dentre os sete estudos, quatro^{25,26,29,30} não notaram diferença significativa neste desfecho após a intervenção, dois^{24,27} notaram redução do IMC e um²⁸ reportou aumento do IMC. Um dos ensaios que reportou diminuição significativa do IMC²⁷, relata uma redução mais significativa de peso no grupo que recebeu probiótico associado à mudança no estilo de vida (9%), do que no grupo que recebeu apenas probiótico (4,2%) ou só intervenção no estilo de vida (5,3%), enquanto não houve redução de peso no grupo placebo.

A circunferência abdominal foi mensurada em cinco²⁵⁻²⁹ dos sete estudos, sendo que apenas dois^{25,27} reportaram redução deste desfecho em relação ao grupo placebo, enquanto os outros^{26,28,29} não notaram diferença significativa neste resultado após a intervenção.

A pressão arterial (PA) foi analisada apenas em dois estudos^{26,29} e ambos não observaram diferença estatisticamente significativa nesta medida após a intervenção com probiótico.

3.4.2. Perfil lipídico

Seis^{24-27,29,30} dos sete estudos clínicos com probióticos analisaram o perfil lipídico sérico em jejum dos participantes. Um dos estudos²⁷ relatou diminuição significativa dos triglicerídeos e colesterol LDL, e aumento no colesterol HDL. Outro estudo²⁵ também reportou diminuição de triglicerídeos e colesterol LDL, porém não houve diferença significativa no HDL. Os outros quatro ensaios clínicos^{24,26,29,30} não referiram diferença significativa no perfil lipídico após a intervenção.

3.4.3. Parâmetros inflamatórios

Quatro dos sete estudos com probióticos analisaram parâmetros inflamatórios séricos. Somente um²⁶ deles analisou PCR, IL-6 e TNF- α , não notando diferença significativa em nenhum destes desfechos. Outros dois^{27,29} analisaram somente PCR, reportando diminuição desta medida, e um³⁰ deles somente TNF- α , sem alteração significativa deste parâmetros após a intervenção com probiótico.

3.4.4. Hormônios relacionados à saciedade

Dois estudos^{24,28} avaliaram a dosagem sérica em jejum de GLP-1. Um deles²⁴ demonstrou aumento da concentração deste peptídeo, enquanto o segundo²⁸ não reportou diferença significativa.

A leptina sérica foi avaliada por dois estudos^{28,29}, ambos não reportaram diferença neste desfecho após a suplementação com probiótico. Um destes estudos²⁸ também analisou a dosagem sérica de grelina e PYY em jejum, também sem diferença significativa no resultado pós-intervenção.

3.4.5. Resistência insulínica e glicemia de jejum

Dois estudos^{24,26} analisaram o HOMA-IR, ambos sem reportar diferença estatística após a intervenção com probiótico. Dois mensuraram a glicemia de jejum, sendo que um deles²⁷ reportou diminuição significativa deste desfecho após suplementação com probiótico, enquanto o outro²⁸ não relatou diferença estatisticamente significativa.

3.5. Desfechos nos estudos com prebióticos

3.5.1. Parâmetros antropométricos e pressão arterial

Os dois estudos³¹⁻³³ com prebióticos como intervenção analisaram o IMC. Um³¹ deles não reportou diferença significativa neste desfecho, enquanto o segundo³²⁻³³ relatou

diminuição do ganho de peso no grupo que usou o prebiótico, em comparação com o placebo, apesar de o peso absoluto ter aumentado em ambos os grupos (sendo significativamente maior no grupo placebo).

A circunferência abdominal e PA foi analisada somente por um estudo^{32,33}, sem diferença significativa entre os grupos controle *vs* intervenção ao fim da suplementação.

3.5.2. Perfil lipídico

Os dois estudos³¹⁻³³ analisaram o desfecho trigliceridemia em jejum, sendo que um deles³¹ não notou diferença significativa neste resultado e nem nas dosagens séricas de colesterol LDL e HDL em jejum. Enquanto isso o segundo^{32,33} relatou diminuição na trigliceridemia em jejum após a suplementação com prebióticos, mas sem diferença significativa entre o grupo intervenção *vs* placebo.

3.5.3. Parâmetros inflamatórios

Somente um estudo^{32,33} teve algum parâmetro inflamatório como desfecho, analisando IL-6 sérica, notando diminuição neste desfecho.

3.5.4. Hormônios relacionados à saciedade

Somente um estudo^{32,33} analisou a dosagem sérica em jejum dos hormônios relacionados a saciedade, reportando aumento significativo da grelina e adiponectina ao fim da suplementação com prebiótico, e ausência de diferença significativa nos seguintes outros desfechos: GIP, leptina, resistina, PYY e GLP-1.

3.5.5. Resistência insulínica e glicemia de jejum

Um dos estudos³¹ analisou a intolerância a glicose, determinando este desfecho como glicemia de jejum >110 mg/dL. O resultado após a suplementação com prebiótico foi de

aumento significativo da intolerância. Enquanto o outro estudo^{32,33} com prebiótico não observou diferença na glicemia de jejum e insulina após a suplementação.

3.6. Desfechos nos estudos com simbióticos

3.6.1. Parâmetros antropométricos e pressão arterial

Todos os estudos com simbióticos como intervenção analisaram IMC e CA. Dois deles^{34,36,37} reportaram diminuição significativa do IMC, o primeiro³⁴ somente entre os grupos, enquanto o segundo estudo^{36,37} relatou diferença significativa na diminuição do IMC entre os grupos e também entre o momento inicial e final da suplementação com simbiótico. Outro estudo³⁵ não notou diferença neste desfecho. Quanto à CA, dois deles^{34,35} não relataram diferença significativa, e um deles^{36,37} reportou diminuição significativa no grupo intervenção vs controle e também quando comparados o momento inicial e final da suplementação. Somente um dos ensaios clínicos^{36,37} analisou a PA como desfecho, não notando diferença significativa.

3.6.2. Perfil lipídico

Dois dos estudos^{34,36,37} reportaram o perfil lipídico. O primeiro³⁴ reportou diminuição significativa nos níveis séricos em jejum de triglicerídeos, colesterol LDL e também de colesterol HDL. O segundo^{36,37} reportou diminuição de triglicerídeos e LDL (tanto na comparação intervenção vs placebo, quanto entre o momento inicial e final da intervenção), não descrevendo diferença significativa nos níveis de HDL.

3.6.3. Parâmetros inflamatórios

Dois dos estudos^{34,36,37} relataram ausência de diferença significativa nos níveis séricos de PCR. Enquanto um dos estudos^{36,37} também não relatou diferença significativa nos outros parâmetros inflamatórios: IL-6 e TNF- α .

3.6.4. Hormônios relacionados à saciedade

Somente um estudo^{36,37} reportou algum hormônio relacionado a saciedade: adiponectina sérica, não notando diferença significativa neste desfecho após a intervenção com simbiótico.

3.6.5. Resistência insulínica e glicemia de jejum

HOMA-IR, glicose e insulina séricas em jejum foram desfechos reportados somente em um dos estudos^{36,37}, não apresentando diferença significativa após a suplementação com simbiótico.

3.7. Efeitos adversos

Dentre os doze estudos, seis^{24,27-30,36,37} referem não ter sido relatados efeitos adversos pelos pacientes após a suplementação. Quatro ensaios clínicos^{25, 26,32-34} não reportaram a ocorrência ou não de efeitos colaterais decorrente da suplementação. Um dos estudos³⁵ relata que duas crianças com asma e uma com rinite foram alocadas randomicamente para o grupo simbiótico, e foram relatados pelos pais das crianças redução dos sintomas e menor necessidade de medicações para controle das doenças de base. Neste estudo, não houve relato de efeitos colaterais. Apenas um estudo³¹ relatou efeitos adversos, sem diferença significativa entre intervenção vs controle. O efeito colateral mais comum no grupo intervenção foi dor abdominal e flatulência, enquanto no grupo controle foi diarreia e, em segundo lugar, flatulência. Apesar disso, reportam não ter ocorrido desistências devido a estes efeitos.

4. DISCUSSÃO

A partir da nossa pesquisa em base de dados, esta é a primeira revisão sistemática a avaliar os efeitos de probióticos, prebióticos e simbióticos na síndrome metabólica e parâmetros antropométricos em crianças e/ou adolescentes com sobrepeso/obesidade. Uma recente revisão sistemática³⁸ abordou este mesmo tema, mas sem incluir prebióticos como

intervenção. Este tema tem sido alvo de muitos estudos, sendo que alguns deles³⁹⁻⁴¹ avaliaram o potencial destas intervenções em prevenir a síndrome metabólica.

A revisão do tema em crianças é importante, uma vez que a obesidade infantil tem se tornado um grave problema de saúde pública. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde⁴², o número de crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade aumentou 9 milhões de 1990 a 2016. Adicionalmente há limitadas modalidades de tratamento para esta faixa etária.

A influência da microbiota na SM e obesidade foi analisada em estudos, que mostram a relação destas condições e da composição da microbiota com a via de parto, amamentação, uso de antibióticos na primeira infância^{43,44}. Além disso, diferenças na composição da microbiota em crianças podem ser associada ao desenvolvimento de doenças específicas, como asma, obesidade, enterocolite necrotizante e alterações do neurodesenvolvimento⁴⁵⁻⁴⁷.

Deste modo, entender o impacto de intervenções como os probióticos, prebióticos e simbióticos na microbiota intestinal, obesidade e SM na infância é um passo importante na busca por medidas eficazes de prevenção e tratamento.

Já em adultos, a discussão sobre este assunto é mais ampla, apresentando diversas revisões que discutem o uso de probióticos, prebióticos, simbióticos em parâmetros inflamatórios e antropométricos⁴⁸⁻⁵⁰ e no manejo da obesidade⁵¹. Ainda assim, não há consenso ou recomendação definida sobre estas suplementações, uma vez que os estudos frequentemente apresentam metodologias e doses de suplementação distintas, além de cepas de bactérias ou tipos de prebióticos não concordantes, o que dificulta a construção de uma recomendação única. Outro fator limitante é a qualidade dos estudos, que assim como averiguado nesta revisão sistemática, não são livres de vieses.

Na obesidade, as mudanças da microbiota intestinal estão relacionadas ao aumento de passagem de componentes bacterianos, como LPS, e conseqüentemente atividade inflamatória. A suplementação com probióticos e simbióticos está relacionada à redução do estado inflamatório^{52,53,54}. Em modelos com animais, a suplementação com prebióticos também mostrou redução da inflamação sistêmica⁵⁵. Nesta revisão sistemática, os estudos com simbióticos como intervenção que analisaram os parâmetros inflamatórios não notaram diminuição deste desfecho. Naqueles que utilizaram probióticos, dois estudos^{27,29} constataram

diminuição da PCR sérica. Quanto ao uso de prebióticos, um estudo^{32,33} relatou diminuição da dosagem sérica de IL 6.

A composição da microbiota também está relacionada aos parâmetros antropométricos, como IMC, principalmente determinando o risco de sobrepeso no futuro de crianças e adolescentes⁵⁶. Em estudos com adultos, o uso de simbiótico pode estar relacionado à melhora dos parâmetros antropométricos⁵⁷. O efeito da suplementação no peso corporal, no caso de probióticos, muito provavelmente está relacionado a cepas e espécies específicas⁵⁸. Na presente revisão sistemática, poucos estudos notaram redução importante do IMC^{24,27,32-34,36,37}.

Os hormônios intestinais relacionados à saciedade também são influenciados pela microbiota, e alterados principalmente pela suplementação com prebióticos^{59,60}. Nesta revisão sistemática, poucos estudos avaliaram como desfecho a dosagem sérica desses hormônios, reportando alteração apenas em um estudo com probiótico²⁴, e um estudo com prebiótico^{32,33}.

Dentre os estudos presentes nesta revisão que analisam o perfil lipídico como desfecho, os resultados foram de melhora deste parâmetro^{25,27,32-34,36,37}.

5. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática sugere que a suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos pode trazer potenciais benefícios a crianças e adolescentes com síndrome metabólica, porém os estudos analisados apresentam grande heterogeneidade, não permitindo a realização de uma meta-análise que gere evidências em relação à intervenção e aos desfechos aqui analisados. Novos estudos devem ser realizados para que se possa determinar a aplicabilidade clínica da suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos como terapia adjuvante no tratamento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. IDF – International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. Brussels, Belgium: IDF Communications, 2006
2. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, AAP COMMITTEE ON NUTRITION, SECTION ON ENDOCRINOLOGY, SECTION ON OBESITY. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*, 2017;140(2):e20171603
3. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*, 2007;369:2059-2061
4. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Implementation plan: executive summary. World Health Organization; 2017(WHO/NMH/PND/ECHO/17.1). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259349/WHO-NMH-PND-ECHO-17.1-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em 03 de setembro de 2018.
5. Owens S, Galloway R. Childhood Obesity and the Metabolic Syndrome. *Curr Atheroscler Rep*, 2014;16:436
6. Turnbaugh, P.J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009; 457:480-484.
7. Vael C, Verhulst SL, Nelen V, Goossens H, Desager KN. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathogens* 2011, 3:1-7
8. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*, 2012;7:91–109
9. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathogens* 2013,5:10:1-10
10. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015;3: 207-215.

11. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: New insights into the gut microbiota. *Current Opinion in Pharmacology*, 2009;9:737–743
12. Beserra BTS, Fernandes R, do Rosario V, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity, *Clinical Nutrition* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.10.004>
13. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, 2010;104:1-63
14. WGO – World Gastroenterology Organisation. Probiotics and Prebiotics. 2011. Disponível em: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_2011128.pdf. Acesso em: 03 setembro. 2018.
15. Hill, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2014;11:506–514
16. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*, 2011;52: 238–250
17. Orel R, Rebersak LV. Clinical Effects of Prebiotics in Pediatric Population. *Indian Pediatr*, 2016;53:1083-1093
18. Palacios T, Coulson S, Butt H, Vitetta L. The gastrointestinal microbiota and multi-strain probiotic therapy: In children and adolescent obesity. *Advances in Integrative Medicine*, 2014;1:2-8
19. Slattery J, MacFabe DF, Frye RE. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 2016;10:91–107
20. The Cochrane Collaboration. In: JPT H, S G, editor. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*; 2011.

21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj* 2009;339:b2700
22. Centers for Disease Control and Prevention. - Defining Childhood Obesity BMI for Children and Teens <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>. Acesso em 23 de Agosto de 2019.
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*
24. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(11):1276-1285. doi:10.1111/apt.12758.
25. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):413-417. doi:10.1097/MPG.0000000000001422
26. Gøbel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with Obesity: Effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(6):673-678. doi:10.1097/MPG.0b013e318263066c
27. Goyal P, Thapa BR, Sharma NR, Bhatia A. Probiotic and Lifestyle Modification in Obese Pediatrics with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *INDIAN J COMMUNITY Heal*. 2019;31(1):50-56.
28. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Obes*. 2018;(no pagina). doi:10.1111/ijpo.12273.

29. Sanchis-Chordà J, del Pulgar EMG, Carrasco-Luna J, Benítez-Páez A, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 supplementation improves inflammatory status in insulin-resistant obese children. *Eur J Nutr*. September 2018. doi:10.1007/s00394-018-1828-5

30. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):740-743. doi:10.1097/MPG.0b013e31821f9b85.

31. Liber A, Szajewska H. Effect of oligofructose supplementation on body weight in overweight and obese children: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2014;112(12ama):2068-2074. doi:10.1017/S0007114514003110.

32. Nicolucci AC, Hume MP, Martinez I, et al. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*. 2017;153(3):711-722. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.055.

33. Hume MP, Nicolucci AC, Reimer RA. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):790-799. doi:10.3945/ajcn.116.140947.

34. Ipar N., Aydogdu SD., Yildirim GK., et al. Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef Microbes*. 2015;6(6):775-781. doi:10.3920/BM2015.0011.

35. Kianifar HR, Ahanchian H, Safarian M, et al. Effects of Synbiotics on Anthropometric Indices of Obesity in Children A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Top Clin Nutr*. 2018;33(2):118-126. doi:10.1097/TIN.000000000000134.

36. Safavi M, Farajian S, Kelishadi R, Mirlohi M, Hashemipour M. The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64(6):687-693. doi:10.3109/09637486.2013.775224.

37. Kelishadi R, Farajian S, Safavi M, Mirlohi M, Hashemipour M. A randomized triple-masked controlled trial on the effects of synbiotics on inflammation markers in overweight children. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(2):161-168. doi:10.1016/j.jpmed.2013.07.003.

38. Mohammadi H, Ghavami A, Hadi A, Askari G, Symonds M, Miraghajani M. Effects of pro-/synbiotic supplementation on anthropometric and metabolic indices in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2019;44:269-276. doi:10.1016/j.ctim.2019.05.008.
39. Balasubramanian H, Patole S. Early probiotics to prevent childhood metabolic syndrome: A systematic review. *World J Methodol*. 2015;5(3):157-163. doi:10.5662/wjm.v5.i3.157.
40. Videhult FK, Ohlund I, Stenlund H, Hernell O, West CE. Probiotics during weaning: a follow-up study on effects on body composition and metabolic markers at school age. *Eur J Nutr*. 2015;54(3):355-363. doi:10.1007/s00394-014-0715-y.
41. Balasubramanian H, Patole S. Early probiotics to prevent childhood metabolic syndrome: A systematic review. *World J Methodol*. 2015;5(3):157-163. doi:10.5662/wjm.v5.i3.157.
- 42 Facts and figures on childhood obesity. World Health Organization - Commission on Ending Childhood Obesity. <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>. Publicado em 23 de setembro de 2019. Acesso em 31 de outubro de 2019
43. Paoella G, Vajro P. Childhood Obesity, Breastfeeding, Intestinal Microbiota, and Early Exposure to Antibiotics: What Is the Link? *JAMA Pediatr*. 2016;170(8):735–737. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0964
44. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Carmen Collado M. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(6):400-405. doi:10.1016/j.siny.2016.05.003.
45. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch S V. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(4):435-454. doi:10.1586/ERI.10.14.
46. Stiemsma LT and Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018;141(4): e20172437
47. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2016;4. doi:10.7717/peerj.2429.
48. Fernandes R, do Rosario V, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM, Effects of inulin-type fructans, galacto-oligosaccharides and related synbiotics on inflammatory markers

in adult patients with overweight or obesity: a systematic review., *Clinical Nutrition* (2016), doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.003

49. Beserra BTS, et al., A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity, *Clinical Nutrition* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.10.004>

50. L Crovesy, M Ostrowski, D M Ferreira, E L Rosado, M Soares-Mota, Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: A systematic review of randomized controlled clinical trials, *International Journal of Obesity* accepted article preview 10 July 2017; doi: 10.1038/ijo.2017.161.

51. Ejtahed H-S, Angoorani P, Soroush A-R, et al. Probiotics supplementation for the obesity management; A systematic review of animal studies and clinical trials. *J Funct Foods*. 2019;52:228-242. doi:10.1016/j.jff.2018.10.039.

52. Esposito E, Iacono A, Bianco G, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr*. 2009;139(5):905-911. doi:10.3945/jn.108.101808. Nesta revisão sistemática, os ensaios clínicos

53. Sepideh A, Karim P, Hossein A, et al. Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr*. 2016;35(6):500-505. doi:10.1080/07315724.2015.1031355.

54. Hadi A, Mohammadi H, Miraghajani M, Ghaedi E. Efficacy of synbiotic supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials: Synbiotic supplementation and NAFLD. *Crit Rev Food Sci Nutr*. March 2018:1-12. doi:10.1080/10408398.2018.1458021.

55. Winkler J, Butler R, Symonds E. Fructo-oligosaccharide reduces inflammation in a dextran sodium sulphate mouse model of colitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(1):52-58. doi:10.1007/s10620-006-9224-z.

56. Korpela K, Zijlmans MAC, Kuitunen M, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome*. 2017;5(1):26. doi:10.1186/s40168-017-0245-y.

57. Ferolla SM, Couto CA, Costa-Silva L, Armiliato GNA, Pereira CAS, Martins FS, Ferrari MDLA, Vilela EG, Torres HOG, Cunha AS, Ferrari TCA. Beneficial Effect of Synbiotic Supplementation on Hepatic Steatosis and Anthropometric Parameters, But Not on Gut Permeability in a Population with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Nutrients*. 2016; 8(7):397.
58. Rouxinol-Dias AL, Pinto AR, Janeiro C, et al. Probiotics for the control of obesity - Its effect on weight change. *Porto Biomed J*. 2016;1(1):12-24. doi:10.1016/j.pbj.2016.03.005..
59. Norlida M D, Nurhafzan A I, Elizabeth L T, et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. 2014;22(6):1430-1438. doi:10.1002/oby.20754.
60. Alexiou H. The impact of prebiotic fructans on health with a focus on appetite and body weight. In: Williams, PA and Phillips, GO, ed. *Gums and stabilisers for the food industry* 15. ; 2010:356-366.

APÊNDICE A – Ficha de extração de dados

ESQUEMA TERAPÊUTICO		
INTERVENÇÃO	Esquema terapêutico	
	Tempo de uso	
	Veículo de administração	
	Co-intervenções	
	Nº de participantes	
	Nº de perdas	
CONTROLE	Esquema terapêutico	
	Tempo de uso	
	Veículo de administração	
	Co-intervenções	
	Nº de participantes	
	Nº de perdas	
Tempo de seguimento		
Características físicas da intervenção/controle e da embalagem de armazenamento		
Como foi avaliada a adesão?		
Instrução para evitar consumo da intervenção fora da pesquisa		

APÊNDICE A – CONTINUAÇÃO

DESFECHOS												
Desfechos primários												
Desfechos secundários												
Desfechos de interesse não relatados												
Desfechos/itens												
Definição (critério diagnóstico)												
Método de avaliação/relato												
Momentos avaliados												
Momentos reportados												
Dentro ou fora dos limites de referência antes e depois da intervenção:												
Diferença entre os grupos no momento basal												
Resultados	Intervenção			Controle			Intervenção			Controle		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
Desfechos/itens												
Definição (critério diagnóstico)												
Método de avaliação/relato												
Momentos avaliados												
Momentos reportados												
Dentro ou fora dos limites de referência antes e depois da intervenção:												
Diferença entre os grupos no momento basal												

APÊNDICE A – CONTINUAÇÃO

Resultados	Intervenção			Controle			Intervenção			Controle			
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N	
Desfechos/itens													
Definição (critério diagnóstico)													
Método de avaliação/relato													
Momentos avaliados													
Momentos reportados													
Dentro ou fora dos limites de referência antes e depois da intervenção:													
Diferença entre os grupos no momento basal													
Resultados	Intervenção			Controle			Intervenção			Controle			
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N	
Efeitos adversos													
Avaliação da ingestão dietética													
OUTROS													
Conflito de interesse													
Observações													

Fonte: Elaboração do autor (2018).

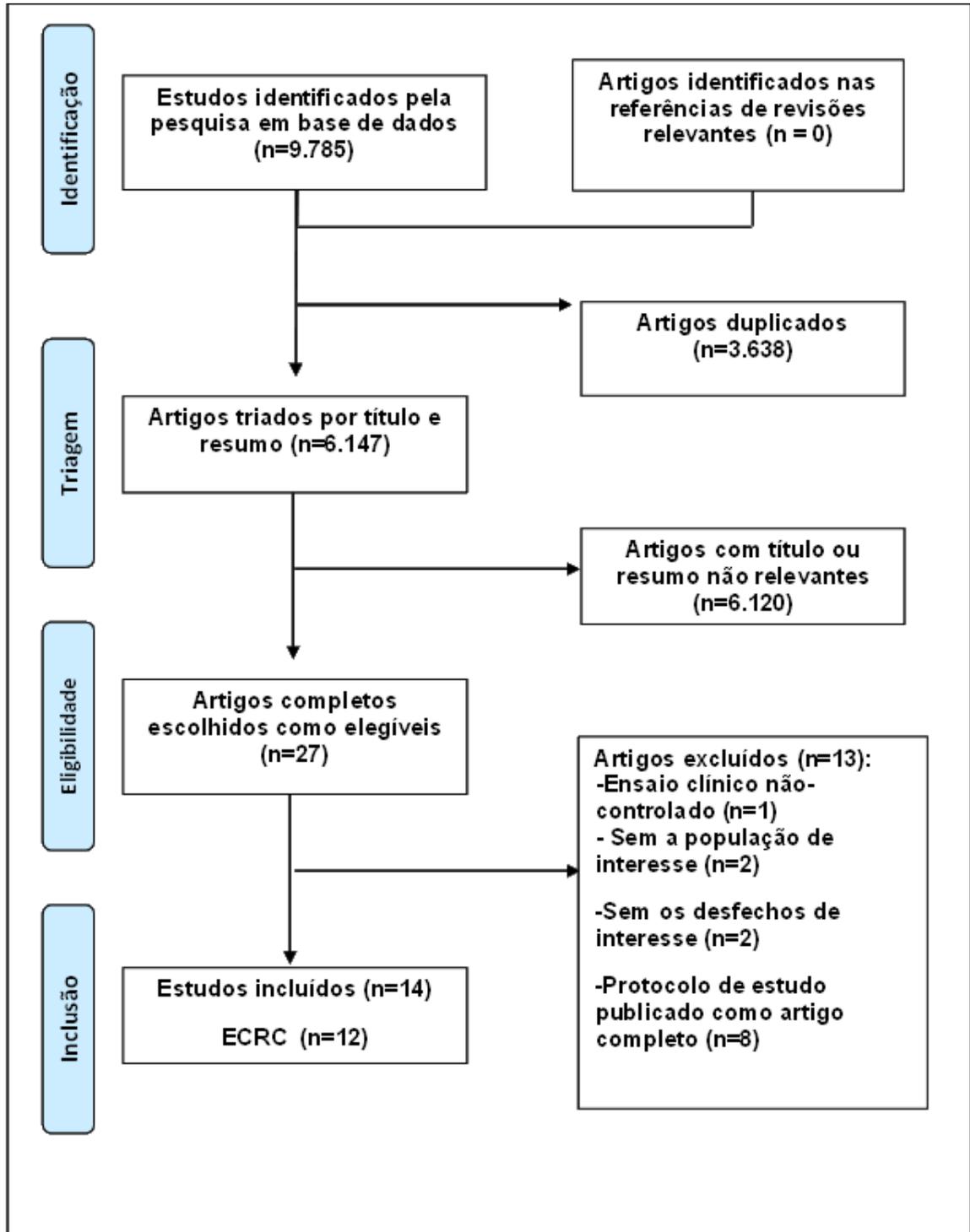
ANEXO A

Tabela 1 – Grupo de termos de pesquisa (estratégia PICO) utilizados para a estratégia de busca.

Critério PICO's	Descrição e termos de pesquisa utilizados para cada critério
Paciente/população	Children or adolescents with overweight or obesity or related conditions (<i>Adolescen* OR teen* OR child* OR scholar OR infant OR pediatric OR paediatric</i>)
Intervenção	Prebiotic, probiotics or synbiotics (<i>prebiotic* OR inulin OR fructan* OR fructo-oligosaccharid* OR fructooligosaccharid* OR FOS OR oligofructose OR galactooligosaccharid* OR GOS OR galacto-oligosaccharid* OR synbiotic* OR probiotic* OR lactobacill* OR bifidobacteri* OR lactococc*</i>)
Comparação	Group did not receive prebiotics, probiotics or synbiotics (<i>“controlled clinical trial” OR “randomized clinical trial”</i>)
Desfechos	Metabolic and anthropometric parameters (<i>hormone* OR ghrelin OR *peptide* OR GLP-1 OR GLP-2 OR NPY OR PYY OR leptin OR cholecystokinin OR CCK OR modulin OR secretin OR glucagon OR gastrin OR “pancreatic polypeptide” OR “glucose-dependent insulinotropic peptide” OR GIP OR resistin OR adiponectin OR “Metabolic syndrome” OR “syndrome X” OR MetS OR “metabolic cardiovascular syndrome” OR “Diabetes mellitus” OR DM OR T1DM OR T2DM OR NIDDM OR “Insulin resistance” OR glucose OR glycemia OR glycaemia OR hyperglycemia OR “Non insulin dependent diabetes mellitus” OR “insulin dependent diabetes mellitus” OR Hypertension OR “High blood pressure” OR Dyslipidemia OR dyslipidaemia OR triglyceride* OR triacylglycerol OR Hypercholesterolemia OR Hyperlipidemia OR cholesterol OR HDL OR LDL OR “high density lipoprotein” OR “low density lipoprotein” OR “lipid profile” OR “body mass index” OR BMI OR weight OR “z-score” OR “fat mass” OR “body fat” OR “fat-free mass” OR “visceral fat” OR “subcutaneous fat” OR FFM OR “lean mass” OR circumference* OR “waist-to-hip ratio” OR “skinfold thickness” OR “adipose tissue” OR “body composition” OR “nutrition status” OR “nutritional status”</i>)

ANEXO B

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos



Abreviações: ECRC – Ensaios clínicos randomizados controlados

ANEXO C

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos

Estudo-ano	País	Intervenção	Desenho de estudo	População	IMC médio (kg/m ²)	Idade (anos)	Tamanho da amostra (n)	Intervenção – dose diária	Controle – dose diária	Duração (semanas)	Desfechos (Intervenção vs Controle – após suplementação)
Alisi et al., 2014 ²⁴	Itália	Probiótico	ECR	Indivíduos com obesidade e com DHGNA	Intervenção: 27,3 ± 3,9 Controle: 25,6 ± 4,7	6-12	48	<i>S. thermophilus</i> + <i>B. breve</i> + <i>B. infantis</i> + <i>B. longum</i> + <i>L. Acidophilus</i> + <i>L. plantarum</i> + <i>L. paracasei</i> + <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> (9 x 10 ¹¹ UFC) ^a (n=24)	Placebo (n=24)	16	↔ Triglicerídeos ↓IMC ↑ GLP-1 ↔ HOMA-IR
Famouri et al., 2016 ²⁵	Irã	Probiótico	ECR	Indivíduos com obesidade e com DHGNA	Intervenção: 26,44 ± 4,3 Controle: 26,61 ± 2, 26	10-18	64	<i>L. acidophilus</i> ATCC B3208 (3 x 10 ⁹ UFC) + <i>B. lactis</i> DSMZ 32269 (6 x 10 ⁹ UFC) + <i>B. bifidum</i> ATCC SD6576 (2 x 10 ⁹ UFC) + <i>L. rhamnosus</i> DSMZ 21690 (2 x 10 ⁹ UFC) (n=32)	Placebo (n=32)	12	↓Triglicerídeos ↔ HDL ↓LDL ↔ IMC ↓CA

ANEXO C - CONTINUAÇÃO

Tabela 2 – Continuação.

Estudo-ano	País	Intervenção	Desenho de estudo	População	IMC médio (kg/m ²)	Idade (anos)	Tamanho da amostra (n)	Intervenção – dose diária	Controle – dose diária	Duração (semanas)	Desfechos (Intervenção vs Controle – após suplementação)
Gobel et al., 2012 ²⁶	Dinamarca	Probiótico	ECR	Indivíduos com obesidade	Intervenção: 2,5 ± 0,5 Controle: 2,6 ± 0,4 ^b	12-15	50	<i>L. salivarius</i> Ls-33 ATCC SD5208 (10 ¹⁰ UFC) (n=27)	Placebo (n=23)	12	↔ Triglicerídeos ↔ HDL ↔ LDL ↔ IMC ↔ CA ↔ Gordura corporal ↔ P.A. ↔ HOMA-IR ↔ Peptídeo-C ↔ PCR ↔ Il-6 ↔ TNF-a
Goyal, 2019 ²⁷	Índia	Probióticos	ECR	Indivíduos com obesidade	Intervenção: 27.1±4.07 Controle: 27±3.23	5-18	54	<i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> (<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbruecki subsp. bulgaricus</i>) and <i>Streptococcus thermophilus</i> (n=53)	Placebo ^c (n=27) Mudança no estilo de vida (n=26)	16	↓ Triglicerídeos ↑ HDL ↓ LDL ↓ IMC ↓ CA ↓ Glicemia de jejum ↓ PCR ↓ Leptina ↑ Grelina

ANEXO C - CONTINUAÇÃO

Tabela 2 – Continuação.

Estudo-ano	País	Intervenção	Desenho de estudo	População	IMC médio (kg/m ²)	Idade (anos)	Tamanho da amostra (n)	Intervenção – dose diária	Controle – dose diária	Duração (semanas)	Desfechos (Intervenção vs Controle – após suplementação)
Jones et al., 2018 ²⁸	Estados Unidos	Probióticos	ECR	Indivíduos com obesidade	Intervenção: 30,7 ± 3,3 Controle: 34,5 ± 4,3	12-18	19	<i>S. thermophilus</i> + <i>B. breve</i> + <i>B. infantis</i> + <i>B. longum</i> + <i>L. Acidophilus</i> + <i>L. plantarum</i> + <i>L. paracasei</i> + <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> (9 x 10 ¹¹ UFC) (n=8)	Placebo (n=11)	16 ^d	↑ IMC ↔ CA ↑ Gordura corporal ↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina ↔ Leptina ↔ GLP-1 ↔ Grelina ↔ PYY
Sanchis-Chordà et al., 2018 ²⁹	Espanha	Probióticos	ECR	Indivíduos com obesidade e resistência insulínica	Intervenção: 3.9 5 (1.25) Controle: 4.17 (1.24) ^b	10-15	56	<i>B. pseudocatenulatum CECT 7765</i> (10 ⁹ - 10 ¹⁰ UFC) (n=28)	Placebo (n=28)	13	↔ Triglicérides ↑ HDL ↔ LDL ↔ HOMA-IR ↔ IMC ↔ CA ↔ Gordura corporal ↔ PA ↓ PCR ↔ Leptina ↔ Adiponectina

ANEXO C - CONTINUAÇÃO

Tabela 2 – Continuação.

Estudo-ano	País	Intervenção	Desenho de estudo	População	IMC médio (kg/m ²)	Idade (anos)	Tamanho da amostra (n)	Intervenção – dose diária	Controle – dose diária	Duração (semanas)	Desfechos (Intervenção vs Controle – após suplementação)
Vajro et al., 2011 ³⁰	Itália	Probiótico	ECR	Indivíduos com obesidade	Intervenção: 2,29 ± 0,30 Controle: 2,12 ± 0,24 ^b	10.7 ± 2.1	20	<i>Lactobacillus GG</i> (12 x 10 ⁹ UFC) (n=10)	Placebo (n=10)	8	↔ Triglicerídeos ↔ Colesterol total ↔ IMC ↔ TNF-a
Liber & Szajewska, 2014 ³¹	Polônia	Prebiótico	ECR	Indivíduos com obesidade ou com sobrepeso	Intervenção: 28,1 ± 4,1 Controle: 27,9 ± 4,4	7-18	97	Oligofruktose: 8g (se 7-11 anos), 15g (se 12-18 anos) (n=48)	Maltodextrina (n=49)	12	↔ Triglicerídeos ↔ HDL ↔ LDL ↔ IMC ↔ Gordura corporal ↑ Intolerância a glicose ^e
Nicolucci et al., 2017 ³² & Hume et al., 2017 ³³	Canadá	Prebiótico	ECR	Indivíduos com obesidade ou com sobrepeso	Intervenção: 26,2 ± 0,7 Controle: 26,9 ± 1,3	7-12	42	Oligofruktose-enriquecida com inulina: 8g (n=22)	Maltodextrina: 3,3g (n=20)	16	↔ Triglicerídeos ↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina ↓ IMC ↔ CA ↓ Gordura corporal ↓ IL-6 ↔ GLP-1 ↔ PYY ↑ Grelina, ↔ GIP ↔ Leptina ↑ Adiponectina ↔ Resistina

ANEXO C - CONTINUAÇÃO

Tabela 2 – Continuação.

Estudo-ano	País	Intervenção	Desenho de estudo	População	IMC médio (kg/m ²)	Idade (anos)	Tamanho da amostra (n)	Intervenção – dose diária	Controle – dose diária	Duração (semanas)	Desfechos (Intervenção vs Controle – após suplementação)
Ipar et al., 2015 ³⁴	Turquia	Simbiótico	ECR	Indivíduos com obesidade	Intervenção: 27,2 ± 4,5 Controle: 26,3 ± 3,9	5-17	86	<i>L. acidophilus</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>B. bifidum</i> + <i>B. longum</i> (4,3 x 10 ⁸ UFC) + <i>Enterococcus faecium</i> (8,2 x 10 ⁸ UFC) + Fructooligosaccharides (FOS) 625 mg + lactulose 400 mg + vitamin A (6 mg), B1 (1.8 mg), B2 (1.6 mg), B6 (2.4 mg), E (30 mg), C (75 mg) (n=43)	Mudança no estilo de vida (n=43)	4	↓ Triglicerídeos ↓ HDL ↓ LDL ↓ IMC ↔ CA ↔ PCR
Kianifar, 2018 ³⁵	Irã	Simbiótico	ECR	Indivíduos com obesidade ou com sobrepeso	Intervenção: 2.05 ± 0.33 Controle: 1.86 ± 0.24 ^b	7-13	46	Fructooligosaccharides + <i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B. breve</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (child specific) + <i>L. bulgaricus</i> (10 ⁸ UFC) + Vitamina A, C e E (n=23)	Placebo (n=23)	12	↔ IMC ↔ CA ↔ Gordura corporal

ANEXO C - CONTINUAÇÃO

Tabela 2 – Continuação.

Estudo-ano	País	Intervenção	Desenho de estudo	População	IMC médio (kg/m ²)	Idade (anos)	Tamanho da amostra (n)	Intervenção – dose diária	Controle – dose diária	Duração (semanas)	Desfechos (Intervenção vs Controle – após suplementação)
Safavi et al., 2013 ³⁶ ; Kelishadi et al., 2014 ³⁷	Irã	Simbiótico	ECR	Indivíduos com obesidade ou com sobrepeso	Intervenção: 1.79 ± 0.50 Controle: 1.67 ± 0.39 ^b	6-18	56	Fructooligosaccharides + <i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B. breve</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>B. longum</i> + <i>L. bulgaricus</i> (2.0×10 ⁸ UFC) + vitamin E, A e C (n=29)	Malto-dextrina (n=27)	8	↓Triglicérides ↔ HDL ↓LDL ↓IMC ↓CA ↔ PA ↔ HOMA-IR ↔ TNF-a ↔ IL-6 ↔ PCR ↔ Adiponectina

Abreviações: ECR - Ensaio clínico randomizado, DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica, IMC – Índice de massa corporal, GLP-1 - Peptídeo semelhante a glucagon 1, TGP - transaminase glutâmico-pirúvica, HDL – Lipoproteína de alta densidade, LDL – Lipoproteína de baixa densidade, CA – Circunferência abdominal, TGO - Transaminase glutâmico oxalacética, GGT - Gama glutamil transpeptidase, PA – Pressão arterial, PCR – Proteína C-reativa, IL-6 – Interleucina 6, TNF-a – Fator de necrose tumoral alfa, PYY – Peptídeo YY.

a. Para crianças menores de 10 anos era recomendada a ingestão de apenas 1 sachê, = 4,5 10 x 1010 UFC

b. IMC-z-escore

c. O estudo dividiu os participantes em 4 grupos: probiótico + intervenção ao estilo de vida, somente probiótico, somente intervenção ao estilo de vida, e por último placebo.

d. Para alguns participantes, a intervenção durou 18 semanas, devido a indisponibilidade desses em aparecer na consulta com 16 semanas dias.

e. Intolerância a glicose foi considerada como glicemia de jejum anormal (> 110 mg/dl)

ANEXO D

Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Estudos (ano)	Viés decorrente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido à perda de dados do desfecho	Viés na medição do desfecho	Viés na seleção do desfecho relatado	Risco global
Alisi et al., 2014	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Famouri et al., 2016	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto risco
Gobel et al., 2012	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco ^a	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Goyal et al., 2019	Algumas preocupações	Alto risco	Baixo risco	Alto risco	Algumas preocupações	Alto risco
Jones et al., 2018	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Sanchis-Chordà et al., 2018	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto risco	Alto risco	Algumas preocupações	Alto risco
Vajro et al., 2011	Algumas preocupações	Algumas preocupações ^b	Baixo risco	Alto risco	Algumas preocupações	Alto risco
Liber & Szajewska, 2014	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco ^b	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto risco
Nicolucci et al., 2017	Baixo risco ^b	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Ipar et al., 2015	Alto risco ^b	Alto risco	Alto risco	Alto risco	Algumas preocupações	Alto risco

ANEXO D - CONTINUAÇÃO

Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Estudos (ano)	Viés decorrente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido à perda de dados do desfecho	Viés na medição do desfecho	Viés na seleção do desfecho relatado	Risco global
Kianifar et al., 2018	Baixo risco	Alto risco	Alto risco	Alto risco	Algumas preocupações	Alto risco
Safavi et al., 2013; Kelishadi et al., 2014	Algumas preocupações	Baixo risco	Alto risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto risco

a. Para os desfechos laboratoriais e alguns antropométricos (circunferência da cintura e do quadril). Para os demais desfechos antropométricos a atribuição foi “*Some Concerns*”.

b. Divergência entre os avaliadores.

ANEXO E – NORMAS DA REVISTA *NUTRITION REVIEWS*

Instructions to Authors

1. [Scope and audience](#)
2. [Mission and history](#)
3. [Article types](#)
4. [Terms of consideration](#)
5. [Authorship and originality](#)
6. [Funding and sponsorship](#)
7. [Competing interests](#)
8. [Manuscript preparation](#)

Scope and audience

Nutrition Reviews is a highly cited, monthly, international, peer-reviewed journal that specializes in the publication of authoritative and critical literature reviews on current and emerging topics in nutrition science, food science, clinical nutrition, and nutrition policy. Readers of *Nutrition Reviews* include nutrition scientists, biomedical researchers, clinical and dietetic practitioners, and advanced students of nutrition.

Articles selected for publication will be consistent with the journal's mission and should clearly outline both the biological and practical nutritional implications of a timely topic, so the reader obtains a clear understanding of both the topic's nature and its relevance. The journal does not publish primary research. Systematic reviews (with or without meta-analysis) are eligible for consideration, provided they are prepared in accordance with established guidelines. Unsolicited submissions written in English are welcome from all countries.

Mission and history

Nutrition Reviews was founded in 1942 in response to a recognized need for expert analysis and synthesis of the vast amounts of nutrition science research being generated worldwide. Today, that need is greater still and *Nutrition Reviews* continues to serve it with the same goal in mind: To help nutrition scientists, scholars, practitioners, and policy makers stay abreast of significant developments in the field through concise reports prepared with objectivity and a critical focus.

Article types

Nutrition Reviews publishes review articles in both the narrative and systematic review formats. Systematic reviews must address a clearly defined research question that is articulated in the abstract; they must also follow recognized approaches to the literature selection, analysis, and conclusions, as outlined in accepted guidelines, such as PRISMA or MOOSE. Scoping reviews that investigate the available literature on a topic in order to determine if more research is required, or if there is sufficient available literature for a full review, fall outside of the journal's

scope and are not considered for publication. Submissions in the following article categories are welcome:

- *Lead Article*: Comprehensive review of a broad topic;
- *Special Article*: Comprehensive review focused on a niche topic, a specific aspect of a broad topic, or new methods in nutrition science;
- *Nutrition in Clinical Care*: Presentation of clinically relevant brief reviews of evidence-based information and tools to facilitate translation into clinical practice;
- *Emerging Science*: Discussion of an important current study or group of studies in nutrition research presented in the context of the larger body of research on that topic;
- *Nutrition Science ↔ Policy*: Review of the interaction between scientific research and national and international health and nutrition policy;
- *Letter to the Editor*: Addition to the discourse regarding certain topics covered in recent issues of the journal.

Systematic reviews may be submitted for any category except Emerging Science and Letter to the Editor. Articles in the categories of Lead Article, Special Article, Nutrition in Clinical Care, Emerging Science, and Nutrition Science ↔ Policy are subject to peer review. Letters to the Editor are published at the discretion of the editors.

Terms of consideration

All manuscripts submitted to the journal must be original works of authorship that are not under simultaneous consideration elsewhere and do not infringe the intellectual property rights of any individual or organization. All previously published information, whether by the authors themselves or other individuals, groups, or entities, must be appropriately cited. The final version must have been read and approved by all of the individuals named as authors. The work must present novel information that differs substantially from that presented in works published by the authors previously. Authors should attest to these terms in their cover letter.

Authorship and originality

To qualify for authorship, individuals must meet all of the following criteria: 1) contributed significantly to the work's conception, design, data collection (as applicable), or data interpretation and analysis; 2) participated in the writing or critical revision of the article in a manner sufficient to establish ownership of the intellectual content; and 3) read and approved the version of the manuscript being submitted. All authors share responsibility for ensuring the manuscript complies with the journal's style requirements and terms of consideration. Any requests for changes to author names, or order of appearance, that are received post submission will need to be approved in writing by all authors.

Funding and sponsorship

All sources of funding for the article's research, preparation, and publication should be noted in the article's Acknowledgments section under the subheading "Funding" and be acknowledged in the cover letter. The full name of the funding agency should be provided and grant numbers should be supplied. If grants or other funding were given to specific authors, the relevant individuals should be identified by their initials in parentheses.

The role any sponsor played in the study design, data collection and analysis, manuscript preparation and revision, and publication decisions should be made clear in the Funding declaration in the Acknowledgments section. Authors should also indicate whether they received complete access to data pertaining to the publication that was owned by the sponsor.

CrossRef Funding Data Registry

In order to meet your funding requirements authors are required to name their funding sources, or state if there are none, during the submission process. In order to meet your funding requirements authors are required to name their funding sources, or state if there are none, during the submission process. For further information on this process or to find out more about CHORUS, [visit the CHORUS initiative](#).

Competing interests

All authors are required to disclose relevant competing interests by noting them in the Acknowledgments section of the manuscript under the subheading "Declaration of Interest." Guidelines regarding what constitutes a competing interest are included in the [Declaration of Interest form](#). Completed Declaration of Interest forms for each author should be uploaded as

Supporting Information at the time of manuscript submission.

Manuscript preparation

Cover letter. The cover letter should address the following topics: description of the work and its novelty; authorship; and originality. The description of the work should clearly indicate what novel contribution the submitted article makes to the existing literature. A statement should indicate that all listed authors meet the criteria for authorship (see *Authorship and Originality* entry above) and that no individual meeting these criteria has been omitted. Regarding originality, the following should be declared or, if untrue, explained: 1) the submitted article represents the original work of the authors; 2) the article is not currently under consideration elsewhere, nor has it been previously published in the same or substantially similar form; and 3) no copyright to any other work was breached in the manuscript's creation.

Manuscript format. Manuscripts should be prepared electronically using word-processing software, preferably Microsoft Word. Article pages should be formatted as double-spaced and left-justified text with 1-inch margins and 12-point type. Pages and lines must be numbered.

Length restrictions. Articles in any category must be formatted as indicated in the *Manuscript format* guidelines section and may not exceed 50 double-spaced pages in length, including references and illustrative material. Each article should provide a focused, concise, and objective investigation of a clearly defined topic.

Supporting information. The option to publish certain material as "Supporting Information" in an online-only format is provided. Authors are encouraged to make use of this option to accommodate material that may be of interest to the reader but is not integral to the work itself. Examples would include extensive summary tables and appendices. It is particularly important that the main text of an article include everything essential for a complete understanding of the review and that the main text stand alone from the Supporting Information. Readers should not need to toggle between documents to obtain or understand information. If references are included

in Supporting Information documents, they should be listed at the end of each document and appear in a numerical sequence pertaining solely to that document.

Cover page. The following information should be included on the cover page:

- *Article type.* Choose one of the article types in which the journal specializes. Editors may change this designation if they find the article is better suited to another category.
- *Title.* The title of the article should be short (200 characters or less), specific, and accurately describe the topic of the work. Abbreviations and acronyms should not be used unless they are widely recognized and generally understood, e.g. HIV, DNA. Articles and phrases such as “the use of,” “the treatment of,” and “a report of” should be avoided.
- *Author names.* Please list the first name, middle initial(s), and last name of each author in descending order of their contributions to the article. Individuals who provided technical or administrative support should be recognized in the Acknowledgments section.
- *Author affiliations.* The names of all authors affiliated with a particular institution should be listed directly above the affiliation. Each affiliation should include the department, institution, city, state (spelled out, if applicable), and country.
- *Corresponding author.* The name, complete mailing address, telephone and e-mail address should be provided for the author responsible for correspondence.
- *Abstract.* An abstract clearly outlining the topic and primary objective of the review, methods of data sourcing and extraction, data synthesis (as applicable), and conclusions must be included with each article. The length should not exceed 170 words for Lead, Special, and Nutrition Science ↔ Policy papers or 125 words for Emerging Science and Nutrition in Clinical Care papers. Abstracts exceeding these word limits will be shortened during copyediting. References, tables, and figures should not be cited in the abstract.
- *Key words.* At least three to five key words or phrases should be provided.

Sections and headings

Narrative reviews. Each manuscript should contain the following sections in addition to the abstract:

- Introduction (directly following the abstract)
- Conclusion (at the end of the text)
- Acknowledgements (after the Conclusion)
- Funding and sponsorship (as part of the Acknowledgments)
- Declaration of interest (as part of the Acknowledgments)
- References (after the Acknowledgments).

Between the Introduction and Conclusion, headings and subheadings are at the discretion of the author. They should be used to organize the text and guide the reader.

Systematic reviews. Articles of this type should be prepared in accordance with relevant, existing guidelines (e.g., PRISMA, MOOSE) and be structured accordingly. If the guidelines used include a checklist, the completed checklist should be uploaded as Supporting Information during the manuscript submission process. Questions regarding the acceptability of chosen guidelines can be sent to the journal’s editorial office via e-mail (nutritionreviews@ilsi.org).

Abbreviations and acronyms. Abbreviations and acronyms should not be used unless they are widely recognized and generally understood, e.g. BMI, FDA. These should only be used for terms

used more than four times in the text. If that criterion is met, the term should be spelled out on first use followed by the abbreviation or acronym in parentheses. The abbreviated form should be used consistently thereafter, except in section headings, where it should continue to be spelled out.

References. The number of references cited should be tailored to the material being reviewed and be from reputable sources. As a general rule, articles in the Lead, Special, and Nutrition Science ↔ Policy categories do not typically include more than 200 references, while articles in the Emerging Science and Nutrition in Clinical Care categories do not typically have more than 120.

References should be numbered sequentially upon first appearance in text, tables, and figures. They should be typed as superscripts and placed after commas and periods but before colons and semicolons. When citing a series of consecutive numbers, provide the first and last with a dash between them (e.g., ⁵⁻⁷). When referring to a group of authors in the text, the format “Smith et al.²³” should be used.

References cited only in figure or table legends should be numbered according to the first mention of the graphic in the text and should be cited in the text at that point. Reference to unpublished work or personal communications should be avoided but, when essential, should be identified in the text as “unpublished data” or “personal communication from ...”, not in the reference list. To ensure long-term accessibility, internet citations should only be used if that is the sole source of the information.

The reference list should be formatted according to AMA style. For each citation, sufficient information must be provided to allow a reader to know in what medium the material appeared and to access the information. Please list all authors if there are six or fewer; for seven or more authors, list the first three followed by “et al.” Examples of AMA style are as follows:

Journal article: Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al, for the Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:3073–3080.

Chapter in a book: Dybul M, Connors M, Fauci AS. Immunology of HIV infection. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1285–1318.

Entire book: Gibson GR, Rastall RA. *Prebiotics: Developments and Application*. Hoboken, NJ: Wiley; 2006.

Government bulletin: Guidance on Labeling of Foods That Need Refrigeration by Consumers. College Park, MD: Office of Food Labeling, US Food and Drug Administration; 1997. Docket No. 96D-0513.

Internet citation: American College of Surgeons. National Trauma Data Bank Report 2006, Version 6.0. Chicago, USA. Available at: <http://www.facs.org/trauma/ntdb/ntdbannualreport2006.pdf>. Accessed on October 22, 2007.

More detailed guidance on Internet citations is provided in [the recommendations of the Library of Medicine](#).

Tables and illustrations. Tables and illustrations should be numbered in the sequence in which they appear in the text. They should appear in sequence after the reference list.

Tables. All tables should be included in the text file after the reference list. Each table should be constructed using the table functions of the word-processing program being used. A title should appear at the top of each table. A column heading should appear in the top cell of each column. Within the table, each data set should appear in a single cell; the return key should not be used within any cell. Text should be justified to the left. Numerical data should be justified to the decimal point. Capitalization should be restricted to the first letter of the legend, the first letter in each cell, and applicable abbreviations or acronyms. Abbreviations used in the table should be spelled out in a footnote. When citing prior studies in tables please use the following format: Smith et al. (1998)²¹.

Illustrations. All artwork should be submitted in digital format in separate files saved using the following convention: surname of first author_figure number (e.g., Smith_figure 1). Figure legends should be cited in the manuscript after the reference list but should not appear in the figures themselves. Charts and graphs downloaded from the Internet are not acceptable. Line artwork (vector graphics) should be saved in Encapsulated PostScript (EPS) format and bitmap files (halftones or photographic images) in Tagged Image Format (TIFF), with a resolution of at least 300 dpi at final size. Do not send native file formats. More detailed guidance for submitting electronic artwork can be found at [the Author Resource Centre](#). A free tool for converting files to other formats can be located at [the Zamar website](#).

Color illustrations. Artwork submitted in color is reproduced in color online at no cost. If color reproduction is desired in the print version of the journal, a contribution of US \$600 per figure is required.

Illustration permissions. If a table or figure is a reproduction or adaptation of a previously published work, written permission to reproduce or adapt the material must be obtained from the copyright holder prior to submission, and the source of the material must be cited either in a footnote to the table or in the figure legend. When requesting permission, rights to worldwide distribution in both print and electronic formats must be secured. *The permissions grant must be included with the original submission.* This requirement also applies to material published as Supporting Information.

If you will be publishing your paper under an Open Access license but it contains material for which you *do not* have Open Access re-use permissions, please state this clearly by supplying the following credit line alongside the material:

Title of content

Author, Original publication, year of original publication, by permission of [rights holder]

Language Editing. Language editing, if your first language is not English, to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers is optional. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. For further information on this service, please see the [Language Services page](#). Several specialist language editing companies offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.