

AVALIAÇÃO DO EFEITO PARAPROBIÓTICO DE SUPLEMENTO DE KEFIR DE LEITE SOBRE A OBSTIPAÇÃO INTESITAL

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Coordenadoria de Fomento à Pesquisa - Pró-reitoria de Pesquisa e
Pós-Graduação

CATALINA RIGONI
Apoio: *PIVIC Mackenzie*

Profa. Dra. Isabela Rosier Olimpo Pereira

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde ¹

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde ²

<10160707@mackenzista.com.br>
<isabela.pereira@mackenzie.br>

RESUMO

Este estudo avaliou o efeito paraprobiótico de um suplemento derivado de kefir de leite sobre a obstipação intestinal. O objetivo foi examinar os impactos da inclusão diária de 1200 mg de paraprobiótico de kefir, administrado em cápsulas por 4 semanas, sobre frequência e consistência das evacuações, sintomas de obstipação (critério Roma IV e Escala de Bristol) e parâmetros bioquímicos (glicemia de jejum, perfil lipídico, proteína C-reativa). Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, 29 adultos com obstipação crônica registraram diário intestinal e realizaram coletas sanguíneas antes, após 4 semanas e 6 semanas após o início da intervenção. No grupo paraprobiótico, a média de evacuações semanais aumentou significativamente de $3,0 \pm 2,1$ em T0 para $4,9 \pm 2,0$ em T4 ($p < 0,05$) e manteve-se elevada em $4,6 \pm 2,0$ em T6. A forma das fezes melhorou de tipo 2 ($2,7 \pm 1,8$) para tipo 3–4 ($3,4 \pm 1,2$) em T4 ($p < 0,05$), persistindo durante o acompanhamento. As métricas de Roma IV mostraram reduções marcantes no esforço defecatório (74,2% para 29,9%), nas fezes fragmentadas ou endurecidas (68,0% para 21,0%) e na sensação de evacuação incompleta (62,8% para 34,5%) em T4, com benefício sustentado em T6. Não ocorreram mudanças significativas na coorte placebo nem nos índices bioquímicos, incluindo glicose de jejum, hemoglobina A1c, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos e proteína C-reativa, que permaneceram estáveis em ambos os grupos. Esses achados demonstram que o paraprobiótico do kefir exerce melhorias clinicamente relevantes na função intestinal independentemente da viabilidade microbiana, apoiando seu potencial como adjuvante terapêutico seguro, baseado em microrganismos não vivos, para o manejo da constipação.

Palavras-chave: kefir de leite; paraprobiótico; obstipação intestinal; microbiota intestinal; ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

This study evaluated the paraprobiotic effect of a supplement derived from milk kefir on intestinal constipation. The objective was to examine the impacts of daily intake of 1200 mg of kefir paraprobiotic, administered in capsules over 4 weeks, on bowel movement frequency and consistency, constipation symptoms (Rome IV criteria and Bristol Stool Scale), and biochemical parameters (fasting glucose, lipid profile, C-reactive protein). In a randomized, double-blind and controlled clinical trial, 29 adults with chronic constipation recorded an intestinal diary and underwent blood collections before, after 4 weeks and 6 weeks after the start of the intervention. In the paraprobiotic group, mean weekly bowel movements increased significantly from $3,0 \pm 2,1$ at T0 to $4,9 \pm 2,0$ at T4 ($p < 0,05$) and remained elevated at $4,6 \pm 2,0$ at T6. Stool form improved from type 2 ($2,7 \pm 1,8$) to type 3–4 ($3,4 \pm 1,2$) at T4 ($p < 0,05$), and this

improvement persisted through follow-up. The Rome IV metrics showed marked reductions in defecatory effort (74,2% to 29,9%), in fragmented or hardened stools (68,0% para 21,0%) and in the sensation of incomplete evacuation (62,8% para 34,5%) at T4, with sustained benefit at T6. No significant changes occurred in the placebo cohort nor in the biochemical indices, including fasting glucose, hemoglobin A1c, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides and C-reactive protein, which remained stable in both groups. These findings demonstrate that kefir paraprobiotic exerts clinically relevant improvements in intestinal function independent of microbial viability, supporting its potential as a safe, non-viable microorganism-based therapeutic adjuvant for the management of constipation.

Keywords: milk kefir; paraprobiotic; intestinal constipation; gut microbiota; randomized double-blind placebo-controlled trial.

1. INTRODUÇÃO

Os grãos de kefir consistem em uma comunidade simbiótica de microrganismos responsáveis pela fermentação da lactose, organizados em uma matriz gelatinosa de exopolissacarídeo que, quando inoculados no leite, originam o kefir de leite. Essa comunidade abrange bactérias lácticas dos gêneros *Lactobacillus*, *Lactococcus* e *Leuconostoc*, leveduras como *Kluyveromyces*, *Candida*, *Saccharomyces* e *Pichia*, além de, ocasionalmente, bactérias acéticas do gênero *Acetobacter* (Ribeiro et al., 2018). O kefir de leite pode ser produzido a partir de diferentes matrizes lácteas, destacando-se o leite de vaca integral ou desnatado, bem como leites de ovelha e cabra, entre outros (Ribeiro et al., 2018). Por conter microrganismos vivos em elevada diversidade, essa bebida é classificada como um probiótico complexo, capaz de modular o equilíbrio da microbiota intestinal e, com isso, conferir benefícios à saúde dos consumidores (Barros et al., 2021).

Paraprobióticos, definidos como microrganismos probióticos inativados ou frações celulares não viáveis, conferem benefícios à saúde humana quando administrados em quantidades e frequência apropriadas. Estes compostos podem apresentar um perfil de segurança aprimorado, vantagens tecnológicas e aplicabilidade em produtos destinados a indivíduos imunocomprometidos e à população idosa (Siciliano et al. 2021). Estudos in vivo em modelos murinos e ensaios clínicos em humanos têm confirmado os efeitos benéficos dos paraprobióticos na profilaxia e tratamento de diversas patologias, como diarreia, colite, doenças respiratórias, intestinais e hepáticas (induzidas por álcool), inflamação e alergias (Akter, Park e Jung 2020; Almada et al. 2016; Kanauchi et al. 2018). Portanto um produto derivado paraprobiótico à base de kefir de leite, mostra-se promissor para o desenvolvimento de novas estratégias voltadas à saúde intestinal.

1.1. Problemática

A microbiota intestinal, composta por um conjunto diversificado de microrganismos residentes no trato gastrointestinal humano, desempenha um papel fundamental na saúde do hospedeiro. Esses microrganismos estão implicados na absorção de nutrientes, na regulação imunológica, proteção contra patógenos, preservação da integridade da barreira intestinal e têm impacto sobre o desenvolvimento e o funcionamento do cérebro e do sistema nervoso (Chuluck et al., 2023).

A obstipação intestinal, uma desordem funcional do intestino com prevalência de cerca de 20% na população mundial, representa um dos principais motivos de procura por atendimento médico. A condição é mais comum em mulheres e idosos, e pode ser caracterizada por uma variedade de sintomas, tais como fezes com consistência aumentada, esforço considerável durante o ato defecatório, frequência de evacuações abaixo da normalidade e a percepção subjetiva de esvaziamento intestinal incompleto (Galvão-Alves et al., 2013). Essa condição gera desconforto abdominal, distensão, flatulência e repercussões no bem-estar emocional, configurando um problema de saúde pública que demanda intervenções terapêuticas eficazes (Barbara et al., 2023; Shin, 2016).

A obstipação de trânsito lento é caracterizada pela redução da vontade de defecar, acompanhada por queixas de inchaço e desconforto que podem estar associados a uma disfunção neuromuscular da parede do cólon, na ausência de outras comorbidades ou doenças sistêmicas. Ademais, a obstipação primária pode resultar de uma contração descoordenada da musculatura abdominal e do assoalho pélvico, comprometendo o processo de evacuação retal (Sharma et al., 2021).

As causas secundárias da obstipação estão atribuídas a outros distúrbios relacionados a fatores metabólicos, neurológicos, endócrinos, fisiológicos ou psicológicos, bem como aos efeitos adversos de fármacos como anti-hipertensivos, antidepressivos, suplementos e analgésicos. Doenças que afetam o sistema nervoso, a exemplo de neuropatias autonômicas, diabetes mellitus e certas endocrinopatias, além da disfunção intestinal neurogênica observada em pacientes com lesão medular, esclerose múltipla e doença de Parkinson, também são causas de obstipação crônica (Andrews & Storr, 2011).

É importante ressaltar o caráter multifatorial da obstipação intestinal crônica, na qual causas primárias podem coexistir com manifestações secundárias como hipersensibilidade visceral, neuropatias variadas, alterações no metabolismo de ácidos biliares, disfunção da regulação neuro-hormonal, comprometimento da função imune, disbiose da microbiota, alterações da barreira epitelial e disfunções cerebrais (Andrews & Storr, 2011).

O diagnóstico da doença pode variar entre sintomas de distúrbios defecatórios, trânsito lento e obstipação de trânsito normal. Deve-se considerar que os relatos dos pacientes podem acabar por serem inespecíficos, exigindo do profissional de saúde o uso das referências da Escala de Forma das Fezes de Bristol ou o diagnóstico por critérios clínicos do ROMA IV (Sharma et al., 2021).

Sendo assim, compreende-se que o papel da nutrição na promoção da saúde abrange intervenções terapêuticas e preventivas em condições como a obstipação. A compreensão destes aspectos é fundamental para a manutenção de uma microbiota intestinal eubiótica, considerando a associação entre o desequilíbrio microbiano (disbiose) e patologias como obesidade, diabetes mellitus e doença inflamatória intestinal. Portanto, torna-se evidente a importância da implementação de hábitos de vida saudáveis, evitar o uso desnecessário de antibióticos e incluir alimentos prebióticos e probióticos na dieta para promover uma microbiota intestinal saudável (Chuluck et al., 2023).

Apesar de haver evidências de que alimentos fermentados, como o kefir, têm o potencial de influenciar as respostas imunológicas em estudos com animais, estudos envolvendo paraprobióticos com produtos lácteos são escassos e há uma grande demanda para estudos clínicos randomizados controlados em humanos que comprovem seus efeitos (Barros & Silva et al., 2019).

Diante desse contexto, entende-se que a obstipação intestinal é uma condição de saúde amplamente prevalente, afetando uma parcela significativa da população global e tendo um impacto substancial na qualidade de vida, especialmente entre as mulheres. Sendo assim, a possibilidade de aprimorar a saúde intestinal de indivíduos que sofrem de obstipação através da suplementação de produtos derivados de kefir é uma hipótese bastante promissora (Marco et al., 2017).

1.2. Justificativa

O projeto em discussão oferece uma justificativa de grande relevância, pois a obstipação intestinal é uma condição de saúde amplamente prevalente, afetando uma parcela significativa da população global e tendo um impacto substancial na qualidade de vida, especialmente entre as mulheres. Sendo assim, a possibilidade de aprimorar a saúde intestinal de indivíduos que sofrem de obstipação através da suplementação de produtos derivados de kefir é uma hipótese bastante promissora (Marco et al., 2017).

Além disso, o estudo de paraprobióticos é ganha destaque visto que, o efeito da ingestão diária de leite fermentado paraprobiótico com *Lactobacillus gasseri* CP2305 inativado por tratamento térmico sob diferentes quesitos em uma bebida láctea, provou-se eficiente na

regulação do ambiente e função intestinal em indivíduos com tendência a obstipação, melhorando sintomas associados ao estresse crônico, ansiedade, humor depressivo e qualidade do sono em adultos jovens saudáveis (Barros & Silva et al., 2019).

Nesse contexto, a viabilidade bacteriana já não é mais uma condição imprescindível para que os consumidores desfrutem dos benefícios à saúde e, assim, abre-se um novo espaço para a utilização de paraprobiótico como uma possível alternativa na categoria de alimentos funcionais. Isso permite explorar processos e substratos que normalmente seriam considerados adversos para os probióticos (Siciliano et al. 2021). Espera-se, portanto, que a regulação do sistema imunológico e digestivo humano por meio de alimentos fermentados como o kefir resulte da interação entre os compostos presentes nos ingredientes originais, os gerados durante o processo de fermentação e dos microrganismos não viáveis ou inativados.

1.3. Objetivo

Este projeto de pesquisa apresenta uma metodologia sistemática e científica para examinar os impactos da inclusão de um produto derivado paraprobiótico à base de kefir de leite na dieta de indivíduos com obstipação intestinal, avaliando alterações no padrão de defecação por meio de registro diário da frequência e consistência das evacuações, bem como em parâmetros bioquímicos, incluindo glicemia de jejum, hemoglobina glicada, perfil lipídico, proteína C-reativa e pressão arterial.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Estudos têm mostrado que o consumo de kefir pode melhorar a microbiota intestinal e reduzir a obstipação em indivíduos com obstipação crônica (Kocaadam & Sanlier, 2019). Os probióticos presentes no kefir são substâncias que ajudam a equilibrar a microbiota intestinal, melhorando a saúde intestinal e reduzindo a obstipação. Dessa forma, a suplementação com probióticos pode melhorar a consistência das fezes e reduzir a frequência da obstipação em indivíduos crônicos (Azizi et al., 2021).

São vários os mecanismos que medeiam os benefícios de saúde das células bacterianas benéficas viáveis. No entanto, novos termos como “paraprobiótico” ou “pósbióticos” surgiram para denotar que células microbianas não viáveis, frações microbianas ou lisados celulares também podem oferecer benefícios fisiológicos ao hospedeiro, fornecendo bioatividade adicional. Os paraprobióticos referem-se a produtos ou subprodutos secretados por bactérias vivas ou liberados após lise bacteriana, como enzimas, peptídeos, polissacarídeos, proteínas de superfície celular que possuem atividades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antiobesogênicas, anti-hipertensivas, hipocolesterolêmicas, antiproliferativas e antioxidantes (Aguilar-Toalá et al., 2018).

Há descrição de efeitos do kefir tanto como probiótico e paraprobiótico. O processo fermentativo do kefir gera uma série de compostos que conferem sabor e aroma característicos, além de substâncias bioativas, responsáveis por propriedades nutraceuticas, como os polissacarídeos kefiran, no kefir de leite, ácidos graxos de cadeia curta, bacteriocinas, além de efeitos independentes da viabilidade celular. Maeda et al. (2004) encontrou efeito da suplementação de kefir isolado (sem a presença de microrganismos vivos) sobre a motilidade intestinal, qualidade das fezes e redução da glicemia e pressão sanguínea em animais. Isso significa que a despeito dos produtos derivados de kefir manterem viabilidade celular, adicionalmente, podem possuir efeitos benéficos decorrentes de produtos bacterianos que também podem ser explorados.

Desse modo, entende-se que há uma demanda para avaliação de produtos derivados do kefir em uma problemática tão significativa como a obstipação intestinal, que acomete uma grande parcela da população. A aplicação de paraprobióticos nos estudos clínicos e pré-clínicos em humanos e animais demonstraram vantagens em relação aos probióticos, tais como: - Modulação do sistema imune; -Eficácia no tratamento e prevenção de doenças hepáticas induzidas pelo álcool; -Infecções virais; -Dermatite atópica; -Colite; -Doenças respiratórias, infecciosas, alergias respiratórias e alimentares; -Inibição de patógenos e de câncer; -Prevenção de cáries dentárias; -Modulação da microbiota intestinal; -Manutenção da integridade intestinal; -Redução do colesterol, entre outros (Barros & Silva et al., 2019).

Os paraprobióticos, em conjunto com produtos derivados de kefir, constituem uma estratégia terapêutica promissora na modulação da microbiota intestinal para o tratamento da obstipação, cuja ação decorre principalmente de metabólitos microbianos e de componentes celulares inativos derivados de bactérias probióticas, conforme definição atual. Seu efeito não depende da viabilidade microbiana, mas da entrega de moléculas bioativas que restauram a homeostase luminal e funcional do cólon, em especial por meio da produção e regulação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (Heniedy et al., 2024; Lou et al., 2023; Żółkiewicz et al., 2020).

Os AGCCs, sobretudo butirato e propionato, resultantes da fermentação de fibras por bactérias comensais, atuam como mediadores centrais: o butirato fornece energia aos colonócitos, promovendo proliferação e diferenciação celulares e fortalecendo a integridade da barreira epitelial, o que reduz permeabilidade, inflamação e translocação microbiana associadas à disbiose observada na obstipação. Além disso, os AGCCs modulam diretamente a motilidade intestinal ao ativarem receptores em células enteroendócrinas, estimulando a liberação de hormonas gastrointestinais como PYY e GLP-1, que influenciam o trânsito colônico e a

peristalse, contribuindo para a propulsão do bolo fecal (Heniedy et al., 2024; Lou et al., 2023; Żółkiewicz et al., 2020).

Paralelamente, outros componentes dos paraprobióticos, como exopolissacarídeos (EPSs), lisados bacterianos e fragmentos da parede celular, exercem efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios, por exemplo, através da indução de células T reguladoras e do aumento da IgA secretora. Esses efeitos imunológicos complementam a restauração metabólica promovida pelos AGCCs, estabilizando a composição microbiana, limitando a expansão de gêneros oportunistas e normalizando secreção mucosa e estímulos pró-inflamatórios que prejudicam a motilidade (Heniedy et al., 2024; Lou et al., 2023; Żółkiewicz et al., 2020).

Os paraprobióticos oferecem vantagens terapêuticas em relação aos probióticos vivos devido à sua maior segurança molecular e estabilidade, permitindo a dosagem precisa dos componentes bioativos e eliminando o risco de translocação bacteriana em hospedeiros com comprometimento da integridade intestinal. Dessa forma, através dos paraprobióticos, entende-se que esses mecanismos e os benefícios clínicos relacionados não estão ligados à sobrevivência das bactérias (Barros & Silva et al., 2019; Heniedy et al., 2024; Lou et al., 2023; Żółkiewicz et al., 2020).

3. METODOLOGIA

O presente projeto vem de uma sequência de outros 2 projetos: PIPE/FAPESP 2018/00374-1, em parceria com a micro-empresa Tekoporã Comércio de Alimentos e Probióticos antes incubada na Universidade Presbiteriana Mackenzie e o Projeto Mackpesquisa 221010 (COMPARAÇÃO DOS EFEITOS PROBIÓTICOS E PARAPROBIÓTICOS DE PRODUTOS DESIDRATADOS DERIVADOS DE KEFIR). O primeiro teve como objetivo desenvolver os produtos e caracterizar os produtos, o segundo, produzir, fazer o estudo de estabilidade e realizar o estudo clínico em mulheres com obstipação intestinal. Foram obtidos bons resultados, mas o número amostral foi pequeno (n=10 para o grupo experimental e n=13 para o placebo). Desse modo, o presente projeto deu continuidade ao projeto anterior aumentando o número amostral de mulheres do grupo experimental (n=16/grupo).

Em paralelo ao presente protocolo, correm outros 2 protocolos semelhantes a este, mas que utilizam outro produto a base de kefir: um probiótico de kefir de leite (um suplemento contendo microrganismo viáveis) e um paraprobiótico de kefir de água.

3.1. Local E Etapas De Realização Do Projeto

Sendo esse projeto uma continuidade de uma pesquisa financiada pelo Mackpesquisa, as etapas de fermentação, secagem, análises físico-químicas e microbiológicas foram realizadas no laboratório de Ciências Farmacêuticas da Universidade Presbiteriana Mackenzie, enquanto

a preparação das cápsulas e os testes físico-químicos de controle de qualidade foram realizados no laboratório Semi-Industrial de Farmácia. O estudo clínico está sendo realizado no Laboratório de Análises Clínicas do Campus Higienópolis da Universidade Presbiteriana Mackenzie, em São Paulo.

3.2. Participantes Da Pesquisa

- Critérios de Inclusão

Este projeto realizou um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado que incluíram com participantes da comunidade *mackenzista*, maiores de 18 anos. Os participantes foram diagnosticados de acordo com as recomendações estabelecidas pelos critérios ROMA IV (Tabela 1) e Bristol Scale (Figura 1).

Tabela 1 – Critérios de Roma IV.

CRITÉRIOS GERAIS	CRITÉRIOS ESPECÍFICOS: Presença de dois ou mais dos seguintes achados
Pelo menos uma de cada quatro evacuações cumpre com critérios específicos;	Sensação de evacuação incompleta ao menos em 25% das vezes; Sensação de bloqueio anorretal ao menos em 25% das evacuações;
Critérios para síndrome do intestino irritável (SII) são insuficientes;	Manobra manual de facilitação da evacuação ao menos em 25% das vezes; Menos de três evacuações por semana;
Ausência de fezes, ou, rara vez, fezes de consistência diminuída.	Distúrbios de evacuação que não preencham os critérios de síndrome do intestino irritável.

- Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão deste estudo abrangeram indivíduos com histórico de doenças metabólicas, gestantes e lactantes, bem como aqueles com patologias gastrointestinais preexistentes ou antecedentes de cirurgia gastrointestinal. Ademais, foram desclassificados os participantes que apresentassem fatores capazes de modificar o padrão intestinal, tais como alergias e intolerâncias alimentares específicas (como indivíduos com intolerância à lactose), retocolite ulcerativa, doença de Crohn e síndrome do intestino irritável. Adicionalmente, indivíduos que fizeram uso de antibióticos, anti-inflamatórios, laxantes ou outras medicações nos 30 dias anteriores ao início da suplementação, os que tenham experimentado alterações na medicação de uso contínuo ou os que utilizaram produtos contendo probióticos, prebióticos ou simbióticos no mesmo período, foram considerados inelegíveis para participação.

Figura 1 – Escala de Bristol da Forma das Fezes será usada para descrever a consistência fecal.



Fonte: World Gastroenterology Organization, 2010

- Ética em Pesquisa

O presente projeto faz parte de um projeto maior que já foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Presbiteriana Mackenzie (CAAE: 26327519.4.0000.0084). Foi feita a solicitação ao comitê de ética para a inclusão de indivíduos do sexo masculino. O instrumento de avaliação inicial e triagem das participantes foi por via eletrônica e o texto de apresentação e o link para o instrumento de avaliação estão abaixo:

“Participe do nosso estudo sobre efeito de suplemento na constipação intestinal! Procuramos voluntárias da comunidade mackenzista: professores, funcionários e alunos maiores de 18 anos. As pessoas selecionadas para o estudo, receberão um produto de kefir ou placebo por 30 dias. Para saber se você pode participar do estudo, precisamos fazer algumas perguntas que estão no link abaixo:

<<https://docs.google.com/forms/d/1y0TRUx2c5cUqOJ9VFZzv7dimz3zh12FaotfdU8n8Dks/edit>>.

3.3. Desenho Do Estudo

Sete dias antes da avaliação inicial e durante o período de tratamento os participantes registraram na triagem (T-1) a frequência de evacuações, consistência das fezes, dor abdominal, flatulência e dor durante a defecação, bem como efeitos adversos como vômitos e diarreia em um diário intestinal padronizado. Aos indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão, realizou-se a avaliação inicial (T0), em que foi coletado um histórico médico e informações sobre o padrão atual de defecação. Concomitantemente, procedeu-se à coleta de sangue para avaliação da glicemia de jejum, perfil lipídico e PCR. Os procedimentos metodológicos e analíticos de cada etapa serão apresentados em detalhes nas seções subsequentes.

Após a coleta de todos os dados basais T0, os participantes foram randomicamente distribuídos em 2 grupos e receberam cápsulas contendo 1200 mg de um produto derivado de kefir com praprobóticos (grupo experimental) e cápsulas contendo 1200 mg de leite desnatado em pó (placebo).

Antes do início da distribuição do produto, os participantes receberam instruções detalhadas acerca das condições de armazenamento e das orientações de consumo. As cápsulas foram administradas diariamente, preferencialmente pela manhã, após a primeira refeição do dia. Durante todo o período do estudo, os indivíduos foram instruídos a manter inalterados seus hábitos alimentares, o nível de atividade física e a ingestão de líquidos, bem como evitar o uso de quaisquer outros suplementos ou produtos contendo culturas probióticas.

A coleta de sangue para análises bioquímicas foi repetida após 4 semanas após o início do tratamento e foi feito um novo registro no diário intestinal (T4), a fim de realizar uma avaliação ao final da suplementação (Tabela 2).

Por fim, seis semanas após o início da suplementação, foi realizada a avaliação pós-intervenção (T6) com o intuito de investigar os efeitos da incorporação do produto paraprobiótico derivado de kefir de leite na dieta de indivíduos com obstipação intestinal (Tabela 2).

Tabela 2 – Desenho experimental do estudo

Triagem	7 dias	4 semanas: Placebo ou kefir	6 semanas: Placebo ou kefir
T-1	T0	T4	T6
Crterios de incluso e exclusão: Diário intestinal 1	Avaliação inicial: Diário intestinal 2 Coleta de sangue	Avaliação intermediária: Diário intestinal 3 Coleta de sangue	Avaliação final: Diário intestinal 4

3.4. Coleta De Sangue

Para a determinação do perfil glicêmico, lipídico, hemograma e PCR assim como para a investigação da resistência à insulina, todos os participantes permaneceram em jejum por 12 h. O sangue foi coletado da veia do braço utilizando o sistema de coleta a vácuo, utilizando tubos com anticoagulante para o hemograma e em tubos secos para os demais exames.

3.5. Determinações Bioquímicas E Hematológicas

- Glicemia e Hemoglobina Glicada: As amostras de sangue foram coletadas em tubo contendo EDTA e fluoreto, as quais foram analisadas por meio do método colorimétrico da glicose-oxidase, em analisador bioquímico automatizado, modelo BS-120, marca Mindray (LEACT-Mack).
- Colesterol total e frações: As determinações do colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e da HDL-C (high density lipoprotein) foram realizadas pelo método colorimétrico-enzimático, em analisador bioquímico automatizado, modelo BS-120, marca Mindray. As concentrações do colesterol de LDL (Low density lipoprotein) e VLDL (Very low density lipoprotein) foram determinadas segundo a fórmula de Friedewald (1972). Nos pacientes que apresentarem concentração sérica de triglicerídeos maior que 400 mg/dL, a LDL será determinada por método analítico direto.
- PCR (Proteína C Reativa): Teste turbidimétrico fotométrico foi analisado em contador semi-automático HumanCount, marca InVitro.

A classificação das alterações glicêmicas foi baseada nos critérios das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024. Os pontos de corte adotados para a classificação de dislipidemia foram os recomendados pela Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017.

3.6. Análise Dos Resultados

Medidas estatísticas descritivas foram calculadas para comparação das características obtidas de cada grupo e tempo estudado usando o software estatístico SPSS versão 12.0.1 (SPSS Inc, Chicago, Ill). Um valor de $p < 0,05$ será considerado significativo.

3.7. Análise Dos Resultados

Medidas estatísticas descritivas foram calculadas para comparação das características obtidas de cada grupo e tempo estudado usando o software estatístico Jamovi 2.6.26. Foram realizadas análises não-paramétrica ANOVA. Para comparação entre diferentes tempos dentro do mesmo grupo foi realizado teste de medições repetidas (Comparações múltiplas de Durbin-Conover). Para comparação entre grupos dentro do mesmo tempo foi realizado o teste a um fator (Kruskal-Wallis), neste caso foram avaliadas dimensões de efeito e comparações DSCF. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

No contexto do teste de Kruskal-Wallis realizado no JAMOMI, a avaliação de dimensões de efeito e as comparações DSCF são recursos complementares que fornecem informações importantes sobre a magnitude e a natureza das diferenças encontradas entre os grupos.

A dimensão de efeito no teste de Kruskal-Wallis, geralmente reportada como epsilon quadrado (ϵ^2), quantifica a significância prática das diferenças entre os grupos, não apenas a significância estatística. No JAMOMI, ao selecionar a opção "Effect size", o programa calcula este índice que varia de 0 a 1, indicando a proporção da variância explicada pela variável independente. Valores maiores sugerem diferenças mais substanciais entre os grupos do ponto de vista prático.

Comparações DSCF

O teste DSCF (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner) é um procedimento post-hoc não-paramétrico que realiza comparações pareadas múltiplas entre todos os grupos após um resultado significativo no Kruskal-Wallis. O DSCF identifica especificamente quais pares de grupos apresentam diferenças significativas nas medianas. Este teste utiliza os postos (ranks) dos dados e aplica correções para comparações múltiplas. No JAMOMI, ao selecionar "DSCF pairwise comparisons", o programa gera valores-p ajustados para cada comparação par a par.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os grupos paraprobiótico ($n=16$) e placebo ($n=13$) apresentaram idades médias de $23,6 \pm 8,8$ e $27,1 \pm 12,3$ anos, respectivamente. A Tabela 3 exibe os dados de caracterização dos resultados do “diário intestinal” aplicado com às voluntárias dos grupos Pro-kefir e Placebo no Tempo 0 (basal), Tempo 4 (após 4 meses de suplementação e Tempo 6 (2 semanas após o término da suplementação). O questionário D3 aplicado no T6 foi realizado apenas para as novas participantes do estudo, incluídas nesta etapa (e uma delas não respondeu o questionário), portanto o n foi menor ($n=6$) que nos demais tempos ($n=16$). Os dados foram obtidos por meio da Escala de Bristol para Forma das Fezes e dos critérios de Roma IV. Esses instrumentos utilizam parâmetros objetivos para diagnosticar a obstipação e distingui-la da síndrome do

intestino irritável e de comorbidades secundárias, baseando-se nas evacuações, consistência das fezes e uso de laxativos (Gentil et al., 2023).

Tabela 3 – Comparação dos efeitos da suplementação de Para-kefir e placebo sobre parâmetros clínicos relacionados à constipação intestinal funcional. Dados apresentados como média±desvio padrão (continua).

Parâmetros	D1 – Tempo 0		D2 - Tempo 4		D3 - Tempo 6
	Para-Kefir (n=16)	Placebo (n=13)	Para-Kefir (n=16)	Placebo (n=13)	Para-Kefir (n=06)
Número de evacuações (dias/semana)	3,0±2,1 ^{a,c}	4,8±2,0 ^d	4,9±2,0 ^b	4,4±2,3	4,6±2,0 ^b
Critérios de ROMA IV* (%)					
Esforço ao evacuar	74,2±36,7 ^a	58,1±35,8	29,9±30,0 ^{b,†}	53,8±38,3	29,9±28,6 [#]
Fezes fragmentadas ou endurecidas	68,0±39,8 ^{a,c}	31,7±29,5 ^d	31,9±34,1 ^b	29,6±34,2	21,0±23,9 [#]
Sensação de evacuação incompleta	62,8±36,1	40,8±39,5	39,1±34,4 [#]	33,8±39,7	34,4±40,0
Sensação de obstrução à evacuação	60,2±31,4 ^a	37,6±37,6	20,9±34,4 ^b	29,6±41,7 [#]	19,4±30,0 ^b
Manobras digitais para facilitar as evacuações	6,3±25,0	3,8±13,9	5,9±24,3	14,6±34,5	2,9±12,1
Escala de Bristol*					
Tipo	2,7±1,8 ^a	2,8±1,2	3,4±1,0 ^b	2,7±1,2	3,4±1,2
Nível de Obstipação**					
Soma	4,4±1,5 ^a	3,6±1,5	3,2±1,6 ^b	3,2±1,9	3,1±1,7

*de acordo com World Gastroenterology Organization, 2016. a,b p<0,05 D1 vs D2 e D3, #considerado tendência estatística quando p<0,1. c,d p<0,05 Para-kefir vs Placebo dentro do mesmo tempo, †considerado tendência estatística quando p<0,1. Para-kefir: 1200 mg de produto derivado de kefir contendo microrganismos inativados; Placebo: 1200 mg de leite desnatado em pó. D1-diário intestinal 1 (realizando antes do início da suplementação), D2-diário intestinal 2 (realizado imediatamente ao final de 4 semanas de suplementação), D3-diário intestinal 3 (realizado após 2 semanas da finalização da suplementação).**estabelecido pela soma do número de critérios de ROMA positivos (maior que 25% de frequência).

Tabela 4 – Dimensão de efeito no teste de Kruskal-Wallis, geralmente reportada como epsilon quadrado (ϵ^2) e valores de p obtidos quando menores de 0,1 nas comparações múltiplas Dwass-Steel-Critchlow-Fligner.

	p	ϵ^2
Fezes fragmentadas ou endurecidas (%)	0.014	0.21357
Número de evacuações (dias/semana)	0.027	0.17488
Esforço ao evacuar (%) (2)	0.098	0.10145

Tabela 5 – Comparações Múltiplas (Durbin-Conover) entre os grupos Para-kefir e placebo do tempo T0 a T4.

Comparações Múltiplas (Durbin-Conover)

PARA-KEFIR	p
Esforço ao evacuar (%)	0.001
Fezes fragmentadas ou endurecidas (%)	0.001
Sensação de obstrução à evacuação (%)	<.001
Número de evacuações (dias/semana)	0.004
Nível de Obstipação	0.014
PLACEBO	p
Sensação de obstrução à evacuação (%)	0.054

A análise dos dados obtidos no tempo inicial (T0) revelou que a frequência de evacuações no grupo que recebeu suplementação com paraprobiótico era significativamente inferior à observada no grupo placebo (3,0±2,1 vs. 4,8±2,0 dias por semana). Após quatro semanas de intervenção, verificou-se um aumento estatisticamente significativo na frequência de

evacuações no grupo paraprobiótico ($4,9 \pm 2,0$; $p < 0,05$ em relação ao T0), enquanto o grupo placebo manteve-se estável ($4,4 \pm 2,3$). Paralelamente, a consistência fecal, mensurada pela Escala de Bristol, apresentou melhora relevante no grupo suplementado, com transição de fezes endurecidas ($2,7 \pm 1,8$) para formas mais macias e regulares ($3,4 \pm 1,2$; $p < 0,05$), sem alterações significativas no grupo placebo. Os critérios diagnósticos de Roma IV indicaram redução expressiva nos sintomas relacionados à obstipação, como esforço defecatório, fezes fragmentadas ou endurecidas e bloqueio anorretal, exclusivamente no grupo paraprobiótico ($p < 0,05$ vs. T1), resultando em diminuição significativa do nível de obstipação de $4,4 \pm 1,5$ para $3,1 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), sem modificações relevantes no grupo placebo (Tabela 3).

No tempo seis (T6), correspondente a seis semanas após o início da intervenção, os efeitos benéficos observados no grupo paraprobiótico foram mantidos. A frequência de evacuações permaneceu superior ao valor basal ($4,6 \pm 2,0$ dias por semana), ao passo que o grupo placebo não demonstrou ganhos. A consistência das fezes no grupo suplementado manteve-se em padrões intermediários entre os tipos 3 e 4 da Escala de Bristol ($3,4 \pm 1,2$), contrastando com a estabilidade ou discreta piora observada no grupo controle.

Sendo assim, entende-se que, no T6, observou-se que ambos os grupos relataram sensação de melhora em relação ao tempo inicial, mantendo frequência de evacuação próxima à registrada em T4, sugerindo que o impacto persiste mesmo após o término da intervenção.

A obstipação intestinal é uma condição multifatorial do trato gastrointestinal, frequentemente associada a hábitos alimentares inadequados. Clinicamente, é caracterizada por evacuação insatisfatória, frequência reduzida e dificuldade na passagem das fezes, com prevalência estimada entre 10% e 20% da população, sendo mais comum em idosos e mulheres. A abordagem nutricional tem papel fundamental tanto na prevenção quanto no tratamento da obstipação, sendo recomendadas intervenções dietéticas que promovam o aumento da ingestão de fibras e líquidos como primeira linha terapêutica (Gentil et al., 2023).

O papel que a nutrição desempenha na melhoria da saúde também envolve ações de tratamento e prevenção de doenças como a obstipação. O manejo adequado para tratamento e controle da obstipação, indicações dietéticas e nutricionais são as principais ações propostas como tratamento de primeira linha, normalmente sugerindo dietas que propiciem o aumento da ingestão de fibras alimentares e água (Gentil et al., 2023).

Os paraprobióticos, definidos como microrganismos inativados que conferem benefícios à saúde, atuam modulando a microbiota intestinal, estimulando a produção de ácidos graxos de cadeia curta, regulando neurotransmissores como a serotonina e hormônios intestinais, além de exercerem efeitos anti-inflamatórios e de reforço à barreira intestinal. Adicionalmente,

influenciam as células intersticiais de Cajal, essenciais para a motilidade gastrointestinal, e podem contribuir para a melhora de sintomas psicológicos associados à obstipação, como ansiedade e depressão (Li et al., 2024; Zhang et al., 2021; Cheng et al., 2023; Huang et al., 2024).

Estudos prévios corroboram os achados da presente investigação. Sawada et al. (2016) demonstraram que a ingestão de bebida láctea contendo *Lactobacillus grasseri* CP2305 inativado por tratamento térmico promoveu melhorias significativas na consistência das fezes e na sensação de evacuação incompleta em indivíduos com obstipação intestinal. Esses resultados reforçam o potencial dos paraprobióticos como ingredientes funcionais na formulação de suplementos voltados ao tratamento da obstipação. Embora os dados disponíveis sejam promissores, ainda são necessárias evidências clínicas mais robustas em humanos para consolidar a eficácia dos paraprobióticos.

Em suma, os paraprobióticos mostram-se promissores no alívio da obstipação, atuando por múltiplos mecanismos fisiológicos e imunológicos. Embora os resultados sejam encorajadores, ainda faltam evidências robustas sobre paraprobióticos em humanos, destacando a necessidade de mais pesquisas clínicas.

Em síntese, os resultados obtidos reforçam evidências anteriores de que o consumo de kefir pode contribuir para a normalização do trânsito intestinal em indivíduos com obstipação crônica (Kocaadam & Şanlier, 2019; Rodrigues et al., 2019). A suplementação com paraprobiótico derivado de kefir de leite demonstrou eficácia na atenuação de sintomas como esforço defecatório, sensação de evacuação incompleta e bloqueio anorretal. No entanto, a presença de efeitos placebo e limitações metodológicas, como ausência de controle dietético e tamanho amostral reduzido, devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Tabela 6 – Parâmetros bioquímicos dos indivíduos suplementados com Pro-Kefir e placebo antes (Tempo 1) e no final da suplementação (tempo 4). Dados apresentados como média±desvio padrão.

Parâmetros	Tempo 1		Tempo 4	
	Para-Kefir (n=16)	Placebo (n=13)	Para-Kefir (n=16)	Placebo (n=13)
Glicose (md/dL)	88,82±12,89	92,8±7,7	88,08±9,37	94,0±8,9
Hemoglobina Glicada (%)	5,29±0,48	10,3±15,3	5,13±0,43	5,2±0,3
Glicemia média estimada (md/dL)	101,42±7,13	102,5±4,2	100,20±12,81	101,3±9,0
Colesterol total (md/dL)	152,24±28,66 ⁱ	189,3±30,0	154,46±29,54	180,0±31,5
LDL (md/dL)	80,82±24,40	108,9±28,8	80,54±27,71	96,9±27,3
HDL (md/dL)	56,29±13,35	63,5±6,8	58,62±14,18	65,4±5,2
VLDL (md/dL)	15,12±7,65 ⁱ	24,9±30,7	15,31±7,22	17,7±7,2
Não-HDL (md/dL)	95,94±30,03 ⁱ	125,8±30,7	95,85±31,38	114,6±29,7
PCR (md/dL)	0,36±0,45	0,3±0,6	0,48±0,84	0,2±0,4

Para-kefir: 1200 mg de produto derivado de kefir contendo microrganismos inativados; Placebo: 1200 mg de leite desnatado em pó.

As análises dos parâmetros bioquímicos apresentados na Tabela 6 não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos grupos ao longo do período de suplementação. Os valores de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e glicemia média estimada mantiveram-se estáveis entre o tempo inicial e o tempo final. De maneira similar, as concentrações de colesterol total, frações de HDL-c e LDL-c, bem como os níveis de proteína C-reativa, não apresentaram variações relevantes.

Em síntese, a administração diária do paraprobiótico por quatro semanas não promoveu modificações detectáveis nos marcadores bioquímicos avaliados. Esses resultados sugerem que, nas condições experimentais deste estudo, o composto não alterou o perfil metabólico e inflamatório dos voluntários. Isto reforça a especificidade do efeito sobre parâmetros intestinais em curto prazo, sem alterações detectáveis em glicemia, lipídios ou PCR após quatro semanas de suplementação, o que apoia a segurança metabólica do produto nas condições testadas. A vantagem translacional dos paraprobióticos reside na estabilidade e na segurança inerentes à ausência de viabilidade microbiana, permitindo dosagens controladas dos princípios ativos sem risco de translocação bacteriana em indivíduos com barreira intestinal comprometida.

A maior parte das investigações sobre saúde intestinal concentra-se no uso de probióticos vivos, enquanto os estudos com paraprobióticos permanecem escassos, apesar de indicarem benefícios equivalentes sem os riscos de infecção associados à viabilidade microbiana (Li et al., 2024; Huang et al., 2024). Dessa forma, estudos futuros devem investigar mecanismos de ação do paraprobiótico derivado de kefir na obstipação, seriam necessários ensaios controlados com monitoramento rigoroso da dieta e amostras populacionais mais representativas.

Embora a suplementação com kefir inativado se configure como uma estratégia adjuvante promissora no manejo da obstipação, sua eficácia deve ser avaliada em conjunto com outras intervenções terapêuticas e adaptada às particularidades de cada indivíduo. Além disso, o efeito placebo deve ser considerado em qualquer intervenção terapêutica, e estratégias para potencializar esse efeito podem ser utilizadas em conjunto com tratamentos convencionais. Pesquisas subsequentes deverão focar na modulação de marcadores inflamatórios e na caracterização taxonômica da microbiota fecal para esclarecer os processos fisiopatológicos subjacentes.

Para extensão dos achados e consolidação da evidência, estudos futuros devem focar na investigação dos mecanismos moleculares *in vivo*, por meio de análises de metabolômica fecal para correlacionar diretamente a administração do paraprobiótico com a produção luminal de AGCCs. Ademais, é imprescindível avaliar a durabilidade dos efeitos observados em longo prazo e estender as investigações a populações com comorbidades gastrointestinais, a fim de

consolidar o papel dos paraprobióticos de kefir como opção terapêutica viável na obstipação crônica.

5. CONCLUSÃO

A suplementação com paraprobiótico de kefir aumentou significativamente a frequência e melhorou a consistência das evacuações, além de reduzir sintomas de obstipação segundo os critérios de Roma IV, sem causar alterações metabólicas adversas. Os achados sugerem que compostos bioativos e frações celulares inativadas do kefir atuam na motilidade intestinal e na modulação da microbiota independentemente da viabilidade microbiana. Clinicamente, o paraprobiótico apresenta perfil de segurança favorável e surge como alternativa ao uso de probióticos vivos ou laxantes crônicos, especialmente em pacientes com maior risco de translocação bacteriana. Limitações importantes incluem o pequeno tamanho amostral e o controle insuficiente de variáveis externas, como dieta e estilo de vida, que restringem a generalização dos resultados.

6. REFERÊNCIAS

1. AGUILAR-TOALÁ, J. E.; GARCIA-VARELA, R.; GARCIA, H. S.; MATA-HARO, A. F.; GONZÁLEZ-CÓRDOVA, A.; VALLEJO-CÓRDOVA, B.; HERNÁNDEZ-MENDOZA, A. Postbiotics: an evolving term within the functional foods field. **Trends in Food Science & Technology**, [S.l.], v. 75, p. 105–114, 2018. Acesso em: 21 abr. 2024.
2. AKTER, S.; PARK, J.-H.; JUNG, H. K. Potential Health-Promoting Benefits of Paraprobiotics, Inactivated Probiotic Cells. **Journal Of Microbiology And Biotechnology** □ [S.l.], v. 30, n. 4, p. 477–481, 28 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1911.11019>. Disponível em: <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?doi=10.4014/jmb.1911.11019>. Acesso em: 10 abr. 2025.
3. ALMADA, Caroline N. de; ALMADA, Carine N.; MARTINEZ, Rafael C.R.; SANT'ANA, Anderson S. Paraprobiotics: evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. **Trends In Food Science & Technology**, [S.L.], v. 58, p. 96-114, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2016.09.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224416302412?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2025.
4. ANDREWS, C. N., STORR, M. The pathophysiology of chronic constipation. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [S.l.], v. 25, p. 16B–21B, 25 out. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22114753/>. Acesso em: 10 abr. 2025.
5. AZIZI, Nor Farahin; KUMAR, Muganti Rajah; YEAP, Swee Keong; ABDULLAH, Janna Ong; KHALID, Melati; OMAR, Abdul Rahman; OSMAN, Mohd. Azuraiddi; MORTADZA, Sharifah Alawieyah Syed; ALITHEEN, Noorjahan Banu. Kefir and Its Biological Activities. **Foods**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 1-26, 27 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/foods10061210>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8226494/>. Acesso em: 12 nov. 2025.
6. BARBARA, Giovanni; BARBARO, Maria R.; MARASCO, Giovanni; CREMON, Cesare. Chronic constipation: from pathophysiology to management. **Minerva Gastroenterology**, [S.L.], v. 69, n. 2, p. 1, maio 2023. Edizioni Minerva Medica. <http://dx.doi.org/10.23736/s2724-5985.22.03335-6>. Disponível em: <https://www.minervamedica.it/en/journals/gastroenterology/article.php?cod=R08Y2023N02A0277>. Acesso em: 10 abr. 2025.
7. Ba. P. Ca., Sil. Ram., S. Roc. Ram., Mel. B. Dio. Lu., Esm. A. Eri., Frei. Q. Môn., Sil. C. Már., Cru. G. Adr. Paraprobióticos: Aspectos Teóricos E Potenciais Vantagens Da Aplicação Em

- Produtos Lácteos. **Br Quality**, [S.l.], 2019. Disponível em: <https://brqualityconsultoria.com.br/paraprobioticos-aspectos-teoricos-e-potenciais-vantagens-da-aplicacao-em-produtos-lacteos/>. Acesso em: 28 mar. 2024.
8. BARROS, Cássia P.; PIRES, Roberto P.s.; GUIMARÃES, Jonas T.; ABUD, Yuri K.D.; ALMADA, Caroline N.; PIMENTEL, Tatiana C.; SANT'ANNA, Celso; DE-MELO, Luiz Dione B.; DUARTE, Maria Carmela K.H.; SILVA, Márcia C. Ohmic heating as a method of obtaining paraprobiotics: impacts on cell structure and viability by flow cytometry. **Food Research International**, [S.L.], v. 140, p. 110061, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110061>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996920310863?via%3Dihub>.. Acesso em: 10 abr. 2025.
 9. BOURRIE BCT, WILLING BP and COTTER PD. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. **Frontiers in Microbiology**, [S.l.], v. 7, art. 647, 2016. Acesso em: 21 abr. 2024.
 10. CHANG, Lin; CHEY, William D.; IMDAD, Aamer; ALMARIO, Christopher V.; BHARUCHA, Adil E.; DIEM, Susan; GREER, Katarina B.; HANSON, Brian; HARRIS, Lucinda A.; KO, Cynthia; MURAD, M Hassan; PATEL, Amit; SHAH, Eric D; LEMBO, Anthony J; SULTAN, Shahnaz. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: pharmacological management of chronic idiopathic constipation. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 164, n. 7, p. 1-36, jun. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.214>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37211380/>. Acesso em: 11 nov. 2025.
 11. CHENG, S., Li, B., DING, Y., HOU, B., HUNG, W., HE, J., JIANG, Y., ZHANG, Y., & MAN, C. The probiotic fermented milk of *Lactocaseibacillus paracasei* JY062 and *Lactobacillus gasseri* JM1 alleviates constipation via improving gastrointestinal motility and gut microbiota. **Journal of Dairy Science**, [S.l.], 2023. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24154>. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(23\)00777-4/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(23)00777-4/fulltext). Acesso em: 19 ago. 2025.
 12. CHULUCK, Jonas Bruno Giménez; MARTINUSSI, Gabriela Ortiz Galetti; FREITAS, Diego Macêdo de; GUARANÁ, Lucas Dias; XAVIER, Maria Eduarda Delgado; GUIMARÃES, Ana Carolina Campos Moraes; SANTOS, Adelcio Machado dos; BOHNENBERGER, Gustavo; LIMA, Mayza Paula Gomes de; ZANONI, Rodrigo Daniel. A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 16308-16322, 3 ago. 2023. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n4-180>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61849>. Acesso em: 2 abr. 2024.
 13. FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76, jul. 2017. Disponível em: <https://abccardiol.org/articte/atualizacao-da-diretriz-brasileira-de-dislipidemias-e-prevencao-daaterosclerose-2017/>. Acesso em: 28 out. 2025.
 14. GENTIL, Maria Elena Neiva; OLIVEIRA, Luanna de Lima; SILVA, Maria Claudia da. Terapias utilizadas no tratamento da constipação intestinal primária. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 12, n. 13, p. 1-15, 28 nov. 2023. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i13.44220>. Acesso em: 2 abr. 2024.
 15. GOTFRIED, Jonathan; NGUYEN, Minhuyen. **Obstipação**. Revisado em: maio 2024; modificado em: abr. 2025. In: MSD MANUALS. **Manuais MSD edição para Profissionais**. [S. l.]: Merck Sharp & Dohme Corp., c2025. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/sintomas-dos-dist%C3%BArbios-gastrointestinais/obstipa%C3%A7%C3%A3o?query=constipa%C3%A7%C3%A3o%20intestinal%20em%20adultos>. Acesso em: 11 nov. 2025.
 16. HENIEDY, Amira M.; MAHDY, Dina M.; ELENEN, Wesam.I. Abo; MOURAD, Sohaila; EL-KADI, Rana A.. Postbiotics as a health-promoting technique: a review article on scientific and commercial interest. **Process Biochemistry**, [S.L.], v. 144, p. 6-19, set. 2024. Elsevier BV.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.procbio.2024.05.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S135951132400151X>. Acesso em: 11 nov. 2025.
17. HUANG, Y., SHI, J., LUO, X., LUO, S., CHEUNG, P., CORKE, H., YANG, Q., ZHANG, B. How do probiotics alleviate constipation? A narrative review of mechanisms. **Critical Reviews in Biotechnology**, [S.l.], v. 45, p. 80–96, 2024. <https://doi.org/10.1080/07388551.2024.2336531>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07388551.2024.2336531>. Acesso em: 19 ago. 2025.
 18. KANAUCHI, Osamu; ANDOH, Akira; ABUBAKAR, Sazaly; YAMAMOTO, Naoki. Probiotics and Paraprobiotics in Viral Infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. **Current Pharmaceutical Design**, [S.l.], v. 24, n. 6, p. 710–717, 10 maio 2018. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180116163411>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345577/>. Acesso em: 10 abr. 2025.
 19. KHALIF, I. L., QUIGLEY, E. M. M., KONOVITCH, E. A., MAXIMOVA, I. D. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. **Digestive and Liver Disease**, [S.l.], v. 37, n. 11, p. 838–849, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.06.008>. Acesso em: 21 abr. 2024.
 20. KOCAADAM, B., ŞANLIER, N. Health benefits of fermented foods. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S.l.], v. 59, n. 3, p. 506–527, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1383355>. Acesso em: 21 abr. 2024.
 21. LACY, Brian E.; DELFINI, Régis; FLADUNG, Bernward; LANGE, Robert. Prevalence and patterns of laxative use in subjects with self-reported constipation: results from a multinational digestive health survey. **Therapeutic Advances In Gastroenterology**, [S.l.], v. 17, p. 1–14, jan. 2024. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/17562848241232605>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/17562848241232605>. Acesso em: 05 nov. 2025.
 22. LI, S., LI, Y., CAI, Y., YAN, Z., WEI, J., ZHANG, H., YUE, F., CHEN, T. Lacticaseibacillus paracasei NCU-04 relieves constipation and the depressive-like behaviors induced by loperamide in mice through the microbiome-gut-brain axis. **Current Research in Food Science**, [S.l.], v. 9, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2024.100875>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665927124002016?via%3Dihub>. Acesso em 19 ago. 2025.
 23. LOU, Xiran; XUE, Jinfang; SHAO, Ruifei; MO, Chunyan; WANG, Fuping; CHEN, Guobing. Postbiotics as potential new therapeutic agents for sepsis. **Burns & Trauma**, [S.l.], v. 11, p. 1–14, 1 jan. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/burnst/tkad022>. Disponível em: <https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1093/burnst/tkad022/7198559>. Acesso em: 11 nov. 2025.
 24. MAEDA H, ZHUA X, OMURAA K, SUZUKIB S AND KITAMURAB S. Effects of an exopolysaccharide(kefir) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation. **BioFactors** [S.l.], v. 22, p. 197–200, 2004. Acesso em: 21 abr. 2024.
 25. MARCO, M. L., HEENEY, D., BINDA, S., CIFELLI, C. J., COTTER, P. D., FOLIGNÉ, B., HILL, C. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. **Nutrients**, [S.l.], v. 9, n. 4, p. 1–24, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.010>. Acesso em: 09 abr. 2024.
 26. RIBEIRO, Bernardo; PEREIRA, Karen Signori; NASCIMENTO, Rodrigo Pires; COLEHO, Maria Alice Zarur. **Microbiologia Industrial - Alimentos** - Volume 2. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. E-book. ISBN 9788595152151. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595152151/>. Acesso em: 02 abr. 2024.
 27. ROME FOUNDATION. **ROME IV Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction (DGBI)***. IV. ed. [S.l.]: s.n., 2016. 16 p. Disponível em: <https://theromefoundation.org/wp-content/uploads/Rome-Foundation-Diagnostic-Criteria-Booklet-2019.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2025.

28. ROSA, Giovanna Andrade; MARTINS, Maria Vitória Figueiredo; NEGREIROS, Amanda Fialho; RODRIGUES, João Vicente Linhares. Prevalência e fatores associados à constipação intestinal entre estudantes de Medicina de uma instituição situada na Zona da Mata Mineira. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-12, 20 fev. 2025. Brazilian Journals. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv8n1-436>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/77775/53958>. Acesso em: 05 nov. 2025.
29. SHARMA, Amol; RAO, Satish S. C.; KEARNS, Kimberly; ORLECK, Kimberly D.; WALDMAN, Scott A.. Review article: diagnosis, management and patient perspectives of the spectrum of constipation disorders. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 53, n. 12, p. 1250-1267, 28 abr. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16369>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16369>. Acesso em: 10 abr. 2025.
30. SHIN, Andrea. Patient considerations in the management of chronic constipation: focus on prucalopride. **Patient Preference And Adherence**, [S.L.], v. 10, p. 1373-1384, jul. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s92550>. Disponível em: <https://www.dovepress.com/patient-considerations-in-the-management-of-chronic-constipation-focus-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>. Acesso em: 10 abr. 2025.
31. SICILIANO, Rosa Anna; REALE, Anna; MAZZEO, Maria Fiorella; MORANDI, Stefano; SILVETTI, Tiziana; BRASCA, Milena. Paraprobiotics: a new perspective for functional foods and nutraceuticals. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 1225, 8 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041225>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1225>. Acesso em: 10 abr. 2025.
32. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: SBD, 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>. Acesso em: 29 out. 2025.
33. WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. **Constipação: uma perspectiva mundial**. Nov. 2010. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/constipation-portuguese-2010.pdf>. Acesso em: 18 maio 2025.
34. ZHANG, C.; JIANG, J.; TIAN, F.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; ZHAI, Q.; CHEN, W. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. **Clinical nutrition**, [S.l.], 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.005>. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(20\)30010-8/abstract](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(20)30010-8/abstract). Acesso em 19 ago. 2025.
35. ZHANG, X.; CHEN, S.; ZHANG, M.; REN, F.; REN, Y.; LI, Y.; LIU, N.; ZHANG, Y.; ZHANG, Q.; WANG, R. Effects of Fermented Milk Containing Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**, [S.l.], v. 13, n. 7, p. 2238, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13072238> Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2238>. Acesso em 19 ago. 2025.
36. ŻÓŁKIEWICZ, Jakub; MARZEC, Aleksandra; RUSZCZYŃSKI, Marek; FELESZKO, Wojciech. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 1-17, 23 jul. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082189>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2189>. Acesso em: 11 nov. 2025.