

Título do Projeto:

Efeitos da Suplementação com Akkermat® sobre o Microbioma Intestinal, Parâmetros Metabólicos e Composição Corporal em Indivíduos com Sobrepeso e Obesidade: Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo

Pesquisador Responsável e Instituição:

Dr. José Roberto Mateus da Silva - Gap Biotech

Equipe de Execução:

- Médicos, farmacêuticos e biólogos da Gap Biotech.
- Técnicos de laboratório especializados em análises bioquímicas e microbiota.

Resumo

A obesidade é um dos maiores desafios de saúde pública, associada a complicações metabólicas e inflamatórias. A modulação do microbioma intestinal surge como estratégia inovadora no manejo da doença. O suplemento Akkermat®, composto por extrato de pimenta padronizado em capsaicinoides e extrato de feno-grego rico em galactomananas, apresenta potencial sinérgico na termogênese, saciedade e promoção da abundância de *Akkermansia muciniphila*. O presente estudo investigará os efeitos da suplementação com Akkermat® sobre composição corporal, microbioma intestinal, parâmetros metabólicos e marcadores inflamatórios em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 80 participantes. Os resultados poderão fornecer evidências robustas para novas abordagens complementares no tratamento da obesidade.

Introdução e Justificativa:

A obesidade é uma condição multifatorial e um dos maiores desafios de saúde pública global, com prevalência crescente em todas as faixas etárias. Está associada ao aumento da morbimortalidade cardiovascular, ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hipertensão arterial e a um estado inflamatório crônico de baixo grau. Apesar da disponibilidade de terapias farmacológicas e intervenções nutricionais, a eficácia a longo prazo permanece limitada, e os índices de recidiva do peso corporal continuam elevados. Assim, estratégias terapêuticas inovadoras, que atuem de forma integrada na modulação

do microbioma intestinal e na melhora dos parâmetros metabólicos, configuram uma fronteira promissora no manejo da obesidade.

O microbioma intestinal tem papel central no metabolismo energético, na homeostase da glicose e na regulação da inflamação sistêmica. Entre os microrganismos de interesse, a *Akkermansia muciniphila* tem sido consistentemente associada à melhora da sensibilidade à insulina, redução de adiposidade e fortalecimento da barreira intestinal. A baixa abundância desta bactéria em indivíduos obesos sugere uma relação direta com a fisiopatologia metabólica. Ensaios clínicos recentes apontam que a modulação da abundância de *A. muciniphila* pode representar uma abordagem adjuvante eficaz no tratamento da obesidade e de distúrbios cardiometabólicos.

O suplemento Akkermat® foi desenvolvido com base nessa premissa, reunindo em sua formulação dois componentes bioativos com potenciais efeitos sinérgicos: (i) extrato de pimenta padronizado em capsaicinoides, conhecido por estimular a termogênese, o gasto energético e a oxidação de gorduras, além de modular hormônios gastrointestinais relacionados à saciedade; e (ii) extrato de feno-grego rico em galactomananas, fibras solúveis com efeito prebiótico reconhecido, capazes de modular positivamente o microbioma intestinal e reduzir marcadores de inflamação sistêmica. A hipótese é de que a combinação desses bioativos possa aumentar a abundância de *A. muciniphila* e outros microrganismos benéficos, potencializando efeitos metabólicos favoráveis.

Embora estudos pré-clínicos e clínicos prévios tenham demonstrado os efeitos isolados dos capsaicinoides e das fibras solúveis sobre o metabolismo, a investigação de formulações combinadas que associem esses mecanismos ainda é incipiente. Assim, avaliar o impacto do Akkermat® em indivíduos com sobrepeso e obesidade pode fornecer evidências científicas inéditas e clinicamente relevantes, contribuindo para novas abordagens nutricionais e farmacológicas complementares no tratamento da obesidade.

Objetivos:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito do suplemento Akkermat® sobre a composição corporal (IMC, massa gorda e massa magra) e sobre a modulação do microbioma intestinal em indivíduos com sobrepeso e obesidade após 90 dias de intervenção.

Objetivos Secundários:

- Analisar alterações nos parâmetros bioquímicos: perfil lipídico, glicemia, insulina e HOMA-IR.
- Avaliar níveis séricos de adipocinas e hormônios gastrointestinais (leptina, adiponectina, GLP-1, ghrelina).
- Investigar marcadores de inflamação sistêmica (PCR-us, zonulina, calprotectina fecal).
- Avaliar alterações na taxa metabólica basal por calorimetria indireta.
- Verificar a segurança e tolerabilidade do suplemento.

Desfechos:

Desfecho Primário

- Alteração na composição corporal (IMC, percentual de gordura corporal e massa magra, avaliados por bioimpedância elétrica) após 90 dias de intervenção.
- Modulação da diversidade e abundância relativa da microbiota intestinal, com ênfase em *Akkermansia muciniphila*.

Desfechos Secundários

- Alterações nos parâmetros metabólicos: perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos), glicemia de jejum, insulina sérica e HOMA-IR.
- Modificação nos níveis séricos de adipocinas e hormônios gastrointestinais (leptina, adiponectina, GLP-1 e ghrelina).
- Variação nos marcadores inflamatórios e de integridade intestinal (PCR-us, zonulina e calprotectina fecal).
- Alterações na taxa metabólica basal, determinada por calorimetria indireta.
- Avaliação da segurança e tolerabilidade do suplemento por meio do registro sistemático de eventos adversos e de biomarcadores gastrointestinais.

Métodos:

Desenho do Estudo e Local

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.

Local: Gap Biotech.

Critérios de Elegibilidade:

Inclusão:

- Homens e mulheres, 20–45 anos.
- IMC entre 27 e 35 kg/m².
- Não fumantes.
- Prática de atividade física moderada (1–5h/semana).
- Consentimento livre e esclarecido assinado.

Exclusão:

- Alergia a componentes do suplemento.
- Doenças gastrointestinais, endócrinas ou metabólicas graves.
- Uso crônico de medicamentos ou suplementos ergogênicos.
- Gestantes ou lactantes.
- Dieta hipocalórica restritiva no momento da triagem.

Amostragem e Tamanho Amostral:

O estudo incluirá 80 participantes, randomizados em dois grupos (40 intervenção e 40 placebo). A randomização será estratificada por sexo, assegurando equilíbrio entre grupos.

Procedimentos e Intervenções:

Grupo Intervenção (Akkermat®):

Cápsulas diárias contendo 150 mg de extrato de pimenta padronizado (2% capsaicinoides) + 200 mg de extrato de feno-grego rico em galactomananas.

Grupo Controle (Placebo):

Cápsulas idênticas em aparência e sabor, sem ingredientes ativos.

Visitas:

- T0 (linha de base): Anamnese, questionários, bioimpedância, calorimetria indireta, coleta de sangue e fezes.
- T30 (30 dias): Questionários de adesão e segurança, bioimpedância, coleta de sangue e fezes.
- T60 (60 dias): Repetição dos procedimentos de T30.
- T90 (90 dias): Repetição completa dos exames de T0, incluindo microbiota e bioimpedância.

Variáveis e Instrumentos de Mensuração:

Primária:

- Mudança no IMC e composição corporal (bioimpedância).
- Alteração na diversidade e abundância da microbiota intestinal.

Secundárias:

- Perfil lipídico, glicemia, insulina, HOMA-IR.
- Hormônios gastrointestinais e adipocinas (ELISA).
- Marcadores inflamatórios (PCR, zonulina, calprotectina fecal).
- Taxa metabólica basal (calorimetria indireta).

Segurança:

- Registro de eventos adversos.
- Calprotectina fecal como marcador de segurança gastrointestinal.

Análise Estatística:

Normalidade dos dados: teste de Shapiro-Wilk.

Comparações intra e intergrupos: ANOVA de medidas repetidas com post-hoc de Bonferroni.

Correlações: Pearson ou Spearman.

Nível de significância: $p < 0,05$.

Aspectos Éticos:

Riscos: Os riscos pela participação neste estudo clínico, pode gerar desconforto leve por coleta de sangue, além de possíveis sintomas gastrointestinais leves (flatulência, diarreia ou constipação).

Benefícios: O presente estudo clínico trará como benefício, acompanhamento clínico e metabólico gratuito, podendo melhorar, potencialmente, os parâmetros metabólicos e composição corporal dos sujeitos da pesquisa.

Estratégias para Minimizar Riscos:

- Critérios de exclusão rigorosos.

- Monitoramento contínuo de eventos adversos.
- Interrupção imediata da suplementação em caso de evento adverso grave.
- Oferta de lanche após coletas em jejum.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

Todos os participantes assinarão TCLE antes de qualquer procedimento.

Confidencialidade dos Dados:

Dados serão codificados e armazenados em servidor protegido, acessível apenas à equipe autorizada.

Cronograma de Execução:

Etapas	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5	Mês 6
Aprovação CEP	X					
Recrutamento/Randomização		X	X			
Intervenção (T0–T90)			X	X	X	
Coletas e análises laboratoriais			X	X	X	
Análise estatística						X
Relatório final						X

Orçamento e Fontes de Financiamento:

O presente estudo será patrocinado pela empresa A SM Empreendimentos Farmacêuticos Ltda., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ sob o nº 44.015.477/0012-79, com sede em Piracicaba/SP, doravante denominada Florien Fitoativos. O orçamento seguirá o detalhamento previamente apresentado no projeto inicial, ajustado proporcionalmente para contemplar o número ampliado de participantes.

Referências Bibliográficas:

1. CANI, Patrice D.; et al. Akkermansia muciniphila and the control of metabolic disorders: the next-generation beneficial microbe. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 16, n. 12, p. 739-752, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1038/s41575-019-0171-0].

2. JANSSEN, Simone; et al. Capsaicin and capsiate modulate energy balance and metabolic health. **International Journal of Obesity**, London, v. 45, p. 1576–1586, 2021. DOI: [<https://doi.org/10.1038/s41366-021-00782-6>].

3. NEYRINCK, Audrey M.; et al. Prebiotic effects of galactomannans on gut microbiota and metabolic health. **Nutrients**, Basel, v. 10, n. 2, p. 1-17, 2018. DOI: [<https://doi.org/10.3390/nu10020229>].

4. DEPOMMIER, Claire; et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. **Nature Medicine**, New York, v. 25, n. 7, p. 1096-1103, 2019. DOI: [<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>].

5. ALVAREZ-LEITE, Julio I.; et al. Clinical and experimental models in obesity and microbiota modulation. **Frontiers in Nutrition**, Lausanne, v. 9, p. 1-11, 2022. DOI: [<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.875217>].

6. PELUSO, Ilaria; FUSI, Patrizia. Function of Akkermansia muciniphila in obesity: interactions with lipid metabolism, immune response and gut systems. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 11, p. 219, 2020. DOI: [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00219>].

7. LI, Y.; et al. The effects of capsaicin intake on weight loss among overweight and obese subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Functional Foods**, London, v. 89, p. 104938, 2022. DOI: [<https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.104938>].

8. SNIJDERS, Gerbrand; et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 89, n. 1, p. 45-50, 2009. DOI: [<https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26720>].

9. RASHID, A.; et al. Effect of fenugreek galactomannan supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Phytotherapy Research**, Hoboken, v. 33, n. 7, p. 1921-1930, 2019. DOI: [<https://doi.org/10.1002/ptr.6389>].

10. LIU, Enrong; JI, Xiaoqing; ZHOU, Kai. Akkermansia muciniphila for the prevention of type 2 diabetes and obesity: a meta-analysis of animal studies. **Nutrients**, Basel, v. 16, n. 20, p. 3440, 2024. DOI: [<https://doi.org/10.3390/nu16203440>].