

Vinicius André do Rosario

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO E
SIMBIÓTICO NA GLICEMIA, INSULINEMIA E PERFIL
LIPÍDICO APÓS DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Mestre, sob orientação do Prof. Dr. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade.

Florianópolis

2015

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

Rosario, Vinicius André do
EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO E SIMBIÓTICO NA
GLICEMIA, INSULINEMIA E PERFIL LIPÍDICO APÓS DERIVAÇÃO
GÁSTRICA EM Y DE ROUX : Florianópolis / Vinicius André do
Rosario ; orientador, Erasmo Benício Santos de Moraes
Trindade - Florianópolis, SC, 2015.
130 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Prebióticos e simbióticos. 3. Cirurgia
bariátrica. 4. Obesidade. 5. Microbiota intestinal. I.
Trindade, Erasmo Benício Santos de Moraes. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Nutrição. III. Título.

VINICIUS ANDRÉ DO ROSARIO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO E
SIMBIÓTICO NA GLICEMIA, INSULINEMIA E PERFIL
LIPÍDICO APÓS DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX.**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Nutrição”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 23 de julho de 2015.

Rossana Pacheco da Costa Proença, Dr.^a
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

Banca Examinadora:

Erasmio Benicio Santos de Moraes Trindade, Dr.
Orientador – Universidade Federal de Santa Catarina

Alex Rafacho, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Tânia Silvia Fröde, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Emília Addison Machado Moreira, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

Na obesidade, distúrbios na homeostase glicêmica e no perfil lipídico podem ocorrer em decorrência do aumento de peso, ocasionando doenças como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e dislipidemia. As cirurgias bariátricas têm-se demonstrado como importantes ferramentas para a perda de peso e melhora de comorbidades.

A microbiota intestinal humana, microrganismos que residem principalmente no cólon, exercem diversas funções no controle de várias vias metabólicas, assim como no trânsito intestinal e na digestão dos alimentos. Tanto a obesidade quanto as cirurgias bariátricas impactam qualitativamente e quantitativamente nas populações de bactérias da microbiota intestinal. Prebióticos e simbióticos, potenciais moduladores dessa microbiota, vem sendo estudados para reestabelecer o equilíbrio das bactérias que colonizam o trato gastrointestinal do hospedeiro, dessa forma, gerando benefícios metabólicos ao mesmo. Estudos têm mostrando efeitos positivos desse tipo de intervenção em certas situações em pacientes com sobrepeso e obesidade, porém nenhum estudo analisou desfechos metabólicos em momento pós-cirúrgico bariátrico. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito da suplementação de prebióticos e simbióticos em um momento pós-cirúrgico bariátrico, investigando parâmetros metabólicos relacionados a homeostase glicêmica e lipídica.

Diante disso, foi efetuado um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo-cego, em que indivíduos (n=13) submetidos à derivação gástrica em Y de *Roux* (DGYR) foram suplementados com 6 g/dia de placebo, prebiótico (frutooligossacarídeo – FOS) ou simbiótico (FOS + cepas de *Lactobacillos* e *Bifidobacterium*) durante 15 dias. O

início da intervenção ocorreu 30 dias após a cirurgia. Os desfechos primários analisados foram a glicemia e insulinemia de jejum, o índice HOMA-IR2, as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides, dos quais não mostraram diferença entre os grupos após a suplementação ($p>0,05$).

A modulação da microbiota intestinal com a suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos têm demonstrado cada vez mais a necessidade de conhecimentos plenos de cada situação para obter efeitos terapêuticos positivos. A condição pós-cirúrgica bariátrica apresenta-se como um novo desafio, mediante os inúmeros fatores que alteram o trato gastrointestinal, de buscar como intervir para proporcionar benefícios para os pacientes no que concerne ao momento ideal da suplementação, o tempo do tratamento, assim como o tipo e a dose do modulador da microbiota a ser utilizado. Os resultados obtidos nesse ensaio indicam que a intervenção, nesse momento pós-cirúrgico, aponta uma ausência de efeito nos parâmetros metabólicos dos indivíduos no modelo adotado nesse ensaio clínico.

Palavras-chave: Obesidade, cirurgia bariátrica, prebióticos, simbióticos, microbiota intestinal

ABSTRACT

In obesity, disturbances in glucose homeostasis and lipid profile may occur as a result of weight gain, causing diseases such as type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular disease and dyslipidemia. Bariatric surgeries have been shown to be important tools for weight loss and improvement in comorbidities.

Human gut microbiota, microorganisms residing mainly in the colon, has several roles in the control of various metabolic pathways, as well as in the intestinal transit and digestion of food. Both obesity and bariatric surgery impact qualitatively and quantitatively in populations of bacteria of the gut microbiota. Prebiotics and synbiotics, potential modulators of this microbiome, have been studied to restore the balance of bacteria that colonize the host, thereby generating metabolic benefits. Studies have shown positive effects of this type of intervention in certain situations in patients with overweight and obesity, but no study has analyzed metabolic outcomes in bariatric post-surgical moment. Thus, the aim of the study was to evaluate the effect of the prebiotic and synbiotic supplementation in this post-bariatric surgical moment, investigating metabolic parameters related to glycemic and lipid homeostasis.

In front of it, it was conducted a randomized, controlled and triple-blind trial, in which individuals (n = 13) underwent gastric bypass Roux-Y (DGYR) were supplemented with 6 g/day of placebo, prebiotics (fructooligosaccharides - FOS) or symbiotic (FOS + strains of *Lactobacillos* and *Bifidobacterium*) for 15 days. The start of intervention was 30 days after surgery. The primary outcome measures were fasting blood glucose and insulin, HOMA-IR2 index and lipid profile, of which

all showed no difference between the groups after supplementation ($p > 0.05$).

The post-bariatric surgical condition is presented as a new challenge, considering the numerous factors that affect the gastrointestinal tract, to seek how to intervene to provide benefits to patients regarding the optimal timing of supplementation, the treatment time, and the type and dose of microbiota modulator to be used. The results of this study indicate that the intervention in this postoperative moment points to a lack of effect on metabolic parameters of individuals in the model adopted by this clinical trial. Modulation of intestinal microbiota with supplementation of prebiotics, probiotics and synbiotics has increasingly shown the need for full knowledge of every situation for positive therapeutic effects.

Keywords: Obesity, bariatric surgery, prebiotics, synbiotics, gut microbiota

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Derivação gástrica em Y de Roux	31
Figura 2 - Fluxograma de alocação dos indivíduos nos grupos	55
Figura 3 - Fluxograma do projeto temático	105
Figura 1 (manuscrito) - Fluxograma de alocação dos indivíduos nos grupos	103
Figura 2 (manuscrito) - Parâmetros metabólicos de cada indivíduo e análise intragrupo antes (30 dias após a cirurgia) e após (45 dias após a cirurgia) a suplementação	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (manuscrito) – Características basais dos indivíduos analisados (n=13). Florianópolis, SC, 2015	101
Tabela 2 (manuscrito) – Parâmetros metabólicos dos indivíduos antes (30 dias após a cirurgia) e após (45 dias após a cirurgia) a suplementação (n=13). Florianópolis, SC, 2015	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Ensaios clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso e obesidade, apresentando desfechos de glicemia e insulinemia de jejum, concentrações plasmática de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos	49
Quadro 2 – Informação da composição (FIBERFOS®)	57
Quadro 3 – Informações nutricionais do prebiótico (FIBERFOS®)	57
Quadro 4 – Informação da composição (LACTOFOS®)	58
Quadro 5 – Informações nutricionais do simbiótico (LACTOFOS®)	58

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AP1	Proteína ativadora 1
DGYR	Derivação gástrica em Y de Roux
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
FOS	Fruto-oligossacarídeo
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon-1
HDL-c	HDL-colesterol
HU/UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IKK	Complexo I κ B quinase
IMC	Índice de massa corporal
JNK	C-jun N-terminal quinase
LDL-c	LDL-colesterol
LPS	Lipopolissacarídeo
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa B
PCR	Proteína C-reativa
PYY	Peptídeo tirosina tirosina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa

TLR	Receptor do tipo Toll
UFC	Unidade formadoras de colônia
WHO Saúde	World Health Organization – Organização mundial de

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 HIPÓTESES	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 GERAL	18
2.2 ESPECÍFICOS	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 OBESIDADE	19
3.1.1 Definição e epidemiologia	19
3.1.2 Disfunções metabólicas	21
3.1.3 Obesidade e Microbiota intestinal	26
3.2 DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX	28
3.2.1 Definição	28
3.2.2 Benefícios metabólicos	32
3.2.3 Efeitos na microbiota intestinal	35
3.3 PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS	37
3.3.1 Definição e características	37
3.3.2 Doses, segurança e efeitos adversos	41
3.3.3 Modulação da microbiota e efeitos metabólicos	43
4 MÉTODOS	52
4.1 DELINEAMENTO	52
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	52
4.3 MOMENTOS E GRUPOS	54
4.4 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO	56
4.5 SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS E INTERVENÇÃO	56

4.6 DESFECHOS	59
4.7 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS	60
4.7.1 Caracterização dos indivíduos	60
4.7.2 Coleta e preparo do material biológico	60
4.7.3 Determinação da glicemia de jejum	61
4.7.4 Determinação da insulinemia de jejum	61
4.7.5 Cálculo do HOMA-IR2	62
4.7.6 Determinação do colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos	62
4.7.7 Peso corpóreo e IMC	64
4.8 TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	65
5 RESULTADOS	66
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
REFERÊNCIAS	107
APÊNDICES	116
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ...	116
Apêndice B – Delineamento do estudo com os momentos experimentais	121
Apêndice C – Caracterização dos indivíduos	122
Apêndice D – Avaliação antropométrica, laboratorial e de parâmetros clínicos	123
ANEXOS.....	125
Anexo A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.....	125
Anexo B – Evolução das dietas pós cirúrgicas	126

1 INTRODUÇÃO

Uma crise global de saúde metabólica tem sido provocada pela obesidade epidêmica. Pela primeira vez, em dois séculos, alguns países enfrentam a redução de sua expectativa de vida, devido às comorbidades que a obesidade ocasiona (OLSHANSKY et al., 2005). A redução do peso corpóreo vem sendo manejada com baixa resolubilidade pelas terapias tradicionais. As cirurgias bariátricas têm-se demonstrado como importantes ferramentas de combate a obesidade, promovendo perda de peso e melhora de comorbidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

A obesidade impacta negativamente de várias formas no metabolismo energético e na resposta inflamatória dos indivíduos. Distúrbios na homeostase glicêmica e lipídica podem ocorrer em decorrência do aumento de peso, ocasionando doenças como DM2, doenças cardiovasculares, dislipidemia, hepatopatias, doenças inflamatórias intestinais e certos tipos de câncer, desta forma, lesando órgãos como pâncreas, fígado, o próprio trato gastrointestinal, entre outros órgãos e tecidos (ABESO, 2009; JENSEN et al., 2013).

A microbiota intestinal humana, microrganismos que residem principalmente no trato gastrointestinal inferior, exercem funções no controle de várias vias metabólicas, assim como no trânsito intestinal e na digestão dos alimentos. O desequilíbrio desta microbiota, denominada disbiose, vem sendo atribuída a certos casos de doenças e ao perfil corpóreo de indivíduos (CANI; DELZENNE, 2011). Tanto a obesidade quanto as cirurgias bariátricas impactam

qualitativamente e quantitativamente nas populações de bactérias da microbiota intestinal (ASHRAFIAN et al., 2011).

Prebióticos e simbióticos, potenciais moduladores da microbiota intestinal humana, vem sendo estudados para reverter quadros de disbiose, favorecendo o reestabelecimento do equilíbrio das bactérias na microbiota intestinal do hospedeiro, dessa forma, gerando benefícios metabólicos ao mesmo. Ensaio realizado em indivíduos com obesidade têm demonstrado importantes resultados em recuperar a homeostase de vias metabólicas e na atenuação da inflamação (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2011; BESERRA et al., 2014)

Dentro desse cenário, o presente estudo investiga a suplementação de prebióticos e simbióticos em pacientes submetidos a um tipo de cirurgia bariátrica, a derivação gástrica em Y de *Roux*. A suplementação inicia 30 dias após a cirurgia, mantendo-se por 15 dias, sendo possível avaliar os parâmetros metabólicos, tanto do efeito do procedimento cirúrgico, como da intervenção nos desfechos estudados, buscando uma melhor compreensão da influência da microbiota intestinal nesses momentos.

1.1 HIPÓTESES

Mediante a possibilidade de benefícios da suplementação de prebióticos e simbióticos em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, a presente pesquisa apresenta as seguintes hipóteses:

H_0 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico não irá alterar a glicemia de jejum de indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de *Roux*.

H_1 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico irá alterar a glicemia de jejum de indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de *Roux*.

H_0 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico não irá alterar a insulinemia de jejum de indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de *Roux*.

H_1 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico irá alterar a insulinemia de jejum de indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de *Roux*.

H_0 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico não irá alterar as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos de indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de *Roux*.

H_1 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico irá alterar as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos de indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de *Roux*.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o efeito da suplementação de prebiótico e simbiótico por 15 dias sobre a glicemia, insulinemia, concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos nos pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux.

2.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar a glicemia e insulinemia de jejum antes e após a suplementação nos grupos de estudo;
- ✓ Avaliar as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos antes e após a suplementação nos grupos de estudo;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 OBESIDADE

3.1.1 Definição e epidemiologia

O sobrepeso e a obesidade têm sido uma epidemia global nas últimas décadas, em todas as faixas etárias, reduzindo tanto a qualidade quanto a expectativa de vida (OLSHANSKY et al., 2005). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é caracterizada pelo excesso de gordura corporal no indivíduo, quando o seu índice de massa corporal (IMC) é igual ou superior a 30 kg/m² (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000)

Para o Ministério da Saúde (MS), a obesidade é uma doença crônica de natureza multifatorial, dentre as quais estão fatores ambientais, nutricionais e genéticos, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, acarretando prejuízos à saúde (BRASIL, 2007). Tais prejuízos caracterizam-se por alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor. Adicionalmente, indivíduos obesos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de dislipidemias, doenças cardiovasculares, hepatopatias e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e alguns tipos de câncer (ABESO, 2009).

Mundialmente, a obesidade mais que dobrou desde a década de 1980, atingindo proporções epidêmicas. Em 2008, aproximadamente 1,4 bilhões de adultos estavam acima do peso e, destes, 500 milhões eram indivíduos obesos. Atualmente, 65% de toda a população mundial vive em países onde o sobrepeso e a obesidade mata mais que a desnutrição.

A projeção para 2015 é ainda pior: 2,3 bilhões de pessoas com excesso de peso e 700 milhões com obesidade. O sobrepeso e a obesidade são o quinto maior risco de mortalidade no mundo, além disso, são responsáveis por aproximadamente 44% dos casos de diabetes, 23% dos casos de doença isquêmica do coração e entre 7% e 41% dos casos de câncer são secundários a essa condição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Em 2010, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) divulgou a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (POF 2008-2009), a qual apresentou importante aumento da obesidade na população com mais de 20 anos de idade no Brasil e que metade da população adulta brasileira está acima do peso. A prevalência média de obesidade em adultos encontrada foi de 12,4% nos homens e 16,9% nas mulheres. A região Sul foi a que apresentou a maior frequência: 15,9% nos homens e 19,6% nas mulheres. De forma geral, segundo a POF 2008-2009, a obesidade no Brasil cresceu mais de quatro vezes entre os homens e mais de duas vezes entre as mulheres nos últimos 35 anos (BRASIL, 2010).

A obesidade vem sendo discutida como uma das principais doenças que necessitam inovações tecnológicas e científicas para o seu controle. A Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde traz a obesidade em diversos tópicos do documento, entre eles a saúde de povos indígenas, da população negra, da infância e da adolescência, assim como a avaliação econômica e análise de custos em saúde, entre outros. A construção dessa agenda permeia a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, norteando que prioridades de pesquisa em saúde estejam em consonância com os princípios do SUS (BRASIL, 2008).

Pesquisa baseada em dados do Ministério da Saúde, buscou estimar os custos da obesidade para o SUS, revelando que foi gasto no ano de 2011, R\$ 488 milhões em ações de média e alta complexidade voltadas ao tratamento da obesidade e no cuidado de 26 doenças relacionadas (R\$ 166,1 milhões em doenças isquêmicas do coração e R\$ 27,1 milhões com diabetes), dentre esses, R\$ 289 milhões em procedimentos hospitalares e R\$ 199 milhões em procedimentos ambulatoriais. Devido aos insucessos nas ferramentas de combate a obesidade, cresce o número de intervenções cirúrgicas para o tratamento do excesso de peso, aumentando os gastos com saúde no país. No ano de 2011, o montante de gastos com obesidade grave foi de R\$ 116,2 milhões (ABESO, 2009; OLIVEIRA, 2013).

3.1.2 Disfunções metabólicas na obesidade

A manutenção do peso excessivo por longo tempo é incompatível com a regularidade de várias funções no corpo humano. As disfunções na obesidade podem ter origem de várias vias do metabolismo energético, podendo acometer órgãos e glândulas relacionadas. Concentrações plasmáticas elevadas de glicose, insulina, assim como de parâmetros do metabolismo lipídico como colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos podem causar a perda de função de órgãos como pâncreas e fígado (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000.)

A excessiva ingestão de alimentos e energia incidem em um maior aporte de tecido adiposo, especialmente o tecido adiposo branco,

principal reservatório de energia em seres humanos (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010). Esse é cada vez mais caracterizado como um órgão de importante atividade metabólica, sendo composto por adipócitos, células endoteliais e do sistema imune, vasos sanguíneos, nervos e tecidos linfático e conectivo. Os adipócitos são os principais constituintes do tecido adiposo e tem um papel importante na manutenção da homeostase energética, diretamente pela reserva energética em forma de triacilglicerol e também pela secreção de inúmeros adipocitocinas que regulam o gasto energético. As células imunitárias são o segundo maior componente do tecido adiposo e exercem funções no controle da homeostase do tecido (MRAZ, HALUZIK, 2014).

Na obesidade, ocorrem alterações nas concentrações e na atividade dessas células que resultam em um aumento da resposta inflamatória local e sistêmica, aumentando a secreção de citocinas pró-inflamatórias e contribuindo para a formação de um estado inflamatório crônico e sem agente infeccioso, denominado recentemente como inflamação de baixo grau (JOHNSON; MILNER; MAKOWSKI, 2012; MRAZ, HALUZIK, 2014). Dois mecanismos patológicos mais elucidados são propostos pela origem dessa resposta inflamatória exacerbada e sem resolução do tecido adiposo na obesidade. O primeiro é a hipóxia do tecido gerada pela expansão patológica do mesmo. A ingestão alimentar e o ganho de peso excessivo aceleram o crescimento do tecido adiposo que não acompanha a expansão apropriada que requer uma resposta coordenada de diferenciação de várias células e tecidos como células precursoras endoteliais, pré-adipócitos, células imunitárias, e principalmente, a angiogênese local. A hipóxia sustentada gera um aumento de produção de quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias,

recrutamento, infiltração e indução de macrófagos para um fenótipo mais pró-inflamatório, responsáveis pela constante remoção de células mortas e remanejamento do tecido (RUTKOWSKI; STERN; SCHERER, 2015). O segundo mecanismo envolve o estresse do retículo endoplasmático, organela responsável, entre várias funções secretoras, pelo dobramento apropriado de proteínas. A obesidade expõe o organismo a grande ingestão de alimentos e energia, aumentando a demanda do maquinário celular responsável por secreção e armazenamento de proteínas. A saturação desses mecanismos resulta no dobramento incorreto de proteínas e tem sido associado a um aumento de sinais de stress e inflamatórios, incluindo a ativação das vias de JNK-AP1 (C-Jun N-terminal quinase-Proteína ativadora-1) e NF- κ B-IKK (fator de transcrição nuclear kappa B-complexo I κ B quinase), bem como a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio) e óxido nítrico (HOTAMISLIGIL, 2010).

A homeostase glicêmica, conceito que constitui em um metabolismo harmônico das concentrações de glicose e sua utilização pelas diversas células do organismo por meio de uma adequada sensibilidade a insulina circulante, é afetada por disfunções metabólicas e imunitárias presentes na obesidade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). A resistência à insulina, condição na qual tecidos não respondem apropriadamente a insulina circulante, parece ser a primeira condição responsável pela alteração da homeostase. As células hepáticas, musculares e adipócitos são as mais acometidas pela resistência insulínica, estado comumente relacionado à obesidade e que também pode preceder a gênese de DM2 (LEE; LEE, 2013).

O fígado é um órgão que auxilia a manutenção das concentrações de glicose, tanto no jejum, por fornecer glicose por meio da

gliconeogênese e/ou glicogenólise, assim como no estado alimentado por inibir esses processos. Porém, quando ocorre redução da sensibilidade hepática à insulina, a supressão da gliconeogênese, exercida pela insulina, pode estar reduzida, causando uma elevação da glicemia caso não haja compensação pancreática. O músculo e o tecido adiposo também são afetados, no qual a diminuição da sensibilidade à insulina pode reduzir a captação de glicose por esses tecidos. Indivíduos vulneráveis as compensações pancreáticas, como hipersecreção de insulina e aumento da massa de células beta, podem não conseguir secretar concentrações de insulina suficiente para manutenção da homeostase glicêmica nessa condição, apresentando elevação da glicemia ou até mesmo DM2 (NG, 2013).

O mecanismo celular que envolve o desenvolvimento de resistência insulínica baseia-se na atenuação da transdução de sinais de insulina como pode ser observado em adipócitos, miócitos, hepatócitos e células beta (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006). Alteração de uma ou mais etapas da cascata de sinalização de insulina na obesidade envolve mediadores patogênicos como: adipocitocinas pró-inflamatórias, o stress oxidativo; a dislipidemia; a disfunção mitocondrial e outros (OSBORN; OLEFSKY, 2012).

As concentrações de glicose e insulina em seus estados basais são determinadas pela interação dos mesmos em um mecanismo de feedback pelo substrato. Um modelo matemático foi criado para prever as concentrações normais utilizando as variâncias dos graus de deficiências de células beta e de resistência insulínica. Trata-se de um método amplamente utilizado para estimar a homeostase glicêmica chamado de HOMA (Homeostatic model assessment), no qual utiliza

valores de glicose e insulina de jejum (WALLACE; LEVY; MATTHEWS, 2004). O primeiro modelo foi proposto em 1985, sendo atualizado em 1996 com uma versão que considera: variações na redução do fornecimento de glicose hepática em estados hiperinsulinêmicos; a redução periférica de armazenamento de glicose; perdas renais de glicose (MATTHEWS et al., 1985). O segundo modelo do HOMA permite a utilização de peptídeo C, além da insulina de jejum. A acurácia e precisão foram determinadas pela comparação de medidas independentes de resistência à insulina e da função de células beta utilizando *clamps* hiperinsulinêmicos e euglicêmicos em testes intravenosos de tolerância a glicose. Os dois modelos foram testados na população brasileira através do Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS), resultando em pontos de corte para definição de síndrome metabólica e de resistência insulínica em populações miscigenadas multiétnicas ocidentalizadas (GELONEZE et al., 2009).

A obesidade e suas disfunções, incluindo as anormalidades glicêmicas supracitadas, correlacionam-se também com distúrbios no perfil lipídico desses indivíduos. Ainda também é um fator intensificador e/ou desencadeador de estados dislipidêmicos e aterogênicos (XAVIER et al., 2013). O aumento do peso corpóreo e alterações no perfil lipídico geralmente ocorrem concomitantemente como resultado de estilos de vida não saudáveis, sobretudo na alimentação com ingestão excessiva de energia, gorduras saturadas e carboidratos simples, e uma baixa ingestão de fibras solúveis, gorduras monoinsaturadas e ácidos graxo ômega-3 (LAVIE; MILANI; O'KEEFE, 2011).

3.1.3 Obesidade e microbiota intestinal

As comorbidades associadas à obesidade podem ter tanto sua gênese quanto o seu progresso influenciado por comunidades microbianas. Estima-se que 10^{14} unidades formadoras de colônia (UFC) de microrganismos habitem várias partes do corpo, tais como a superfície da pele e nos tratos gastrointestinal, geniturinário e respiratório (HARRIS et al., 2012). A microbiota intestinal refere-se à comunidade de microrganismos que reside no intestino de animais, sendo composta por espécies nativas que colonizam permanentemente o trato gastrointestinal e por um número variável de microrganismos que vivem temporariamente no trato digestivo. A microbiota intestinal compreende trilhões de microrganismos, principalmente constituída de populações bacterianas de gêneros como *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Fusobacterium*. (KINROSS et al., 2008).

A microbiota intestinal pode ser considerada como importante reguladora do estado metabólico e imunológico, exercendo diversas reações bioquímicas no hospedeiro que podem influenciar diretamente indivíduos com obesidade como: aumento da extração energética de proveniente dos alimentos; modulação da adiposidade pela mudança na expressão de genes que são envolvidos na oxidação e armazenamento de gorduras; produção de hormônios do sistema enteroendócrino; alteração na permeabilidade gastrointestinal. (MORAN; SHANAHAN, 2014)

A microbiota intestinal participa na manutenção da saúde intestinal e sistêmica, desta forma, o desequilíbrio da mesma, chamado de disbiose, tem relação com a gênese, manutenção e agudização de certos

tipos de doenças, como doenças inflamatórias intestinais, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, situações que têm sido associadas com mudanças na composição e função da microbiota intestinal. Além das diferenças entre estados patológicos e saudáveis, comunidades bacterianas intestinais são variáveis de pessoa para pessoa e ainda há uma diferença intraindividual, que depende de vários estímulos ambientais (HUTTENHOWER et al., 2012).

Os primeiros estudos sobre a microbiota intestinal procuravam compreender quais bactérias poderiam exercer efeitos positivos ou negativos no hospedeiro, ou ainda tentavam classificar certos grupos de bactérias como deletérias ou benéficas. Os avanços dos estudos, principalmente de técnicas de avaliação da microbiota, mostram que a influência da microbiota no metabolismo é complexa e vai além dessa dicotomia (CANI et al., 2014). Dois estudos multicêntricos na Europa mostraram a relação entre a composição da microbiota intestinal com marcadores metabólicos e inflamatórios. A baixa riqueza bacteriana, menor diversidade da população bacteriana, foi associada com piores estados metabólicos e inflamatórios (Cotillard et al., 2013). Le Chatelier et al. (2013), investigando populações com e sem obesidade, encontraram em indivíduos com baixa riqueza bacteriana maior adiposidade visceral, resistência à insulina, dislipidemia e fenótipo mais pró-inflamatório. Esses estudos mostram que as diferenças metabólicas estão relacionadas a um complexo padrão de bactérias, e não somente a mudanças em filos/gênero/espécies.

Apesar da dificuldade de correlacionar gêneros e espécies com estados metabólicos ou grupos populacionais específicos, o lipossacarídeo bacteriano (LPS) parece ser um dos parâmetros mais

evidente na disbiose que produz efeitos nocivos por meio de mudanças qualitativas e quantitativas das bactérias. O LPS, componente da parede celular de bactérias gram-negativas é uma endotoxina e esse componente é absorvido pelos capilares intestinais quando ocorre a morte das bactérias gram-negativas. Em indivíduos eutróficos saudáveis, o LPS circulante está em concentrações reduzidas, porém em indivíduos obesos, geralmente há uma maior permeabilidade intestinal causada pela diminuição e alteração de proteínas de junção de membrana das células epiteliais, o que pode facilitar um maior fluxo de LPS para a circulação, gerando a um estado de endotoxemia, causando importantes consequências metabólicas (CANI et al., 2007; KALLUS; BRANDT, 2012)

A endotoxemia tem sido relacionada com distúrbios no metabolismo energético devido ao fato que o LPS é capaz de promover inflamação, resistência insulínica, esteatose hepática e hiperinsulinemia compensatória. O mecanismo molecular que orquestra esses distúrbios é principalmente a sinalização por meio do complexo CD14 e *Toll-like 4* (TLR4) em macrófagos, monócito e outras células do sistema imune inato, ativando fatores de transcrição de genes pró-inflamatórios, como o fator nuclear kappa-b (NF- B) e assim promovendo o aumento de citocinas pró-inflamatórias. Esses mecanismos mostram a forte relação entre microbiota intestinal, inflamação e distúrbios metabólicos (CANI; DELZENNE, 2011; CHOW et al., 1999).

3.2 DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX

3.2.1 Definição

Diante de todo o exposto sobre a obesidade e seus efeitos nocivos à população, pode-se esperar que profissionais e gestores de saúde trabalhem exaustivamente para elaborar ferramentas para contê-la. São várias as opções de tratamento, sendo elas, as terapias não farmacológicas como orientação nutricional, estímulo à atividade física e modificação comportamental, e as farmacológicas como fármacos controladores de apetite, desabsortivos de nutrientes, estimuladores de metabolismo, entre outros (ABESO, 2009; JENSEN et al., 2013).

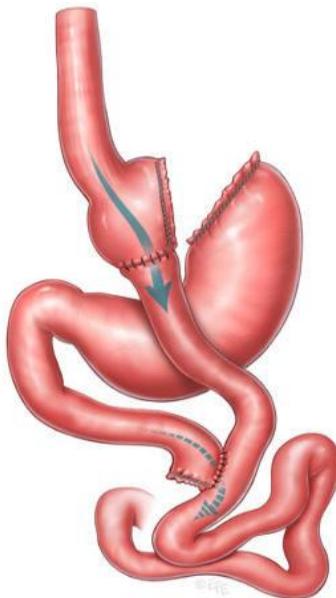
Apesar das várias opções terapêuticas para a obesidade, a resolubilidade, principalmente de casos severos, é muito baixa. Perante esse cenário, as cirurgias bariátricas vêm sendo um recurso sólido de combate à obesidade, sendo a ferramenta mais eficaz para perda do excesso e manutenção do peso, reduzindo índices de mortalidade e atenuando, e até curando comorbidades clínicas como desordens cardiovasculares, endócrinas e infecciosas. (MAGGARD et al., 2005).

As cirurgias bariátricas podem ser classificadas em três tipos: disabsortivas, restritivas e mistas. Os métodos disabsortivos consistem na secção de segmentos intestinais responsáveis pela absorção de nutrientes, baseando-se que a mucosa jejunal com uma menor área de contato irá extrair menos nutrientes e energia provenientes dos alimentos. As cirurgias restritivas reduzem o diâmetro luminal do estômago, reduzindo a quantidade de alimento a ser ingerido, causando uma sensação precoce de saciedade. Já as cirurgias mistas são procedimentos que têm ambas características, disabsortivas e restritivas (NEFF; LE ROUX, 2012). Entre essas, a DGYR é a técnica cirúrgica mais realizada no mundo, sendo responsável por 46,6% dos procedimentos realizados. Os Estados Unidos

da América é o país com o maior número de cirurgias bariátricas executadas, totalizando mais de 100.000 procedimentos dos 340.000 realizados em todo o mundo até 2011. O Brasil é o país com o maior número de médicos aptos a realizar as cirurgias bariátricas, um total de 2750 profissionais, e o segundo em número de cirurgias realizadas, com um total de 65.000 até 2011 (BUCHWALD; OIEN, 2013).

A RYGB é um procedimento cirúrgico irreversível no qual a sua característica restritiva é a remodelação do estômago através de grampeamento, em uma pequena bolsa gástrica, de aproximadamente 30 mL, ligada diretamente ao jejuno distal, após sua divisão em 30-75 cm do ângulo de Treitz, formando uma alça com formato da letra “Y”, denominada alça alimentar de Y de Roux. O restante do estômago, o duodeno e parte proximal do jejuno remanescente são chamados de alça biliar, sendo anastomosada 75-150 cm abaixo da anastomose gastrojejunal, formando uma anastomose jejuno-jejunal, o que confere a característica mais desabsortiva do procedimento (Figura 2). A bile, as secreções gástricas e pancreáticas fluem por essa alça biliar até entrar em contato com o alimento na anastomose jejuno-jejunal, sendo que alimento transita até esse momento sem potenciais fluídos digestivos pela alça alimentar de Y de Roux. Portanto, os procedimentos de grampeamento do estômago, secção parcial do jejuno e o novo trânsito alimentar funciona tanto por restringir a ingestão como por reduzir a digestão e absorção de alimentos (NEFF; LE ROUX, 2012).

Figura 1 – Derivação gástrica em Y de Roux.



Alterações anatômicas após a derivação gástrica em Y de Roux: remodelação do estômago através de grampeamento, em uma pequena bolsa gástrica; o restante do estômago, o duodeno e parte proximal do jejuno remanescente foram a alça biliar, sendo anastomosada 75-150 cm abaixo da anastomose gastrojejunal, formando uma anastomose jejuno-jejunal. Fonte: Obesity Surgery Society of Australia & New Zealand, 2012

Quanto ao seu efeito na perda de peso, Buchwald et al., (2009), em uma meta-análise incluindo 621 estudos e 135.246 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, a derivação gástrica em Y de ROUX conferiu perda média de peso absoluto de 44,65 kg, redução média de IMC de 16,33 kg/m² e perda do excesso de peso de 59,53%

No entanto, as cirurgias bariátricas são procedimentos de grande porte, com importantes mudanças anatômicas e fisiológicas nos pacientes, podendo ocasionar certas complicações pós-cirúrgicas. Como observado em uma meta-análise por Maggard et al. (2015), a incidência de refluxo foi de 10,9%, vômitos de 15,7%, anormalidades eletrolíticas e nutricionais de 16,9% e eventos relacionados à ferida cirúrgica, como fístula e sangramentos, de 18,7%, após RYGB. A taxa de mortalidade precoce foi de 1% e 0,3% em ensaios clínicos controlados e em estudos de caso, respectivamente. Já a taxa de mortalidade à longo prazo foi de 1,1% e 0,6% em ensaios clínicos controlados e em estudos de caso, respectivamente. Deficiências de minerais e de vitaminas também podem ocorrer devido à diminuição da ingestão alimentar e a característica desabsortiva da RYGB, sendo as concentrações de ferro, vitamina B₁₂, folato e vitaminas lipossolúveis, as mais afetadas (ZIEGLER et al., 2009).

3.2.2 Benefícios metabólicos

Uma vez que a maioria das disfunções metabólicas na obesidade é causada pela manutenção do excesso de peso e pela superalimentação, a derivação gástrica em Y de Roux confere importantes resultados em todas essas anormalidades que podem ser reversíveis. O procedimento ainda altera o metabolismo energético de outras formas devido à derivação e secções anatômicas realizadas. Isso é evidenciado a partir de efeitos que independem da restrição calórica e da perda de peso, visto que, melhoras na glicemia já são detectadas nas primeiras semanas após a cirurgia, antes da perda substancial de peso. Isso também é confirmado quando a RYGB é comparado a outros procedimentos cirúrgicos, que

mesmo ao exercer uma perda de peso muito similar, não confere as mudanças metabólicas, principalmente precoces, que esse tipo de cirurgia proporciona (ASHRAFIAN et al., 2011).

Em relação à homeostase glicêmica após RYGB, vários fatores que influenciam a melhora desse parâmetro têm sido propostos como: restrição calórica e a perda de peso; efeitos de hormônios peptídicos; metabolismo de lipídeos e adipocinas; alteração do fluxo e secreção biliar; modulação da microbiota intestinal; alteração do estado inflamatório (ASHRAFIAN et al., 2011).

Artigo de meta-análise objetivando investigar os efeitos de cirurgias bariátricas na diabetes tipo 2, incluindo 621 ensaios e 135.246 pacientes, conferiu resolução do diabetes em 86,6% dos pacientes, e uma sub-análise só com casos de RYGB a resolução foi de 80,3%. Valores de insulina de jejum e hemoglobina glicada também reduziram significativamente para todas as técnicas cirúrgicas em toda a amostra. Em pacientes diabéticos, houve uma redução de 97,9 mIU/L nas concentrações de insulina de jejum, de 2,1% na hemoglobina glicada e de 44,4 mmol/L na glicemia de jejum (BUCHWALD et al., 2009).

Além da resolução da diabetes, as cirurgias bariátricas também tem importante caráter protetor, principalmente em pacientes com algum grau de insuficiência na homeostase glicêmica sem diagnóstico da doença. Estudo prospectivo multicêntrico, na Suécia, investigou esse efeito ao comparar a incidência de diabetes em pacientes obesos em acompanhamento médico (grupo controle) com pacientes submetidos a cirurgias bariátricas (grupo intervenção). O grupo intervenção apresentou incidência de 1% nos primeiros dois anos de acompanhamento e de 7% até dez anos de acompanhamento, já no grupo controle, a incidência foi

de 8% nos dois primeiros anos e de 24% até 10 anos (SJÖSTRÖM et al., 2012).

Os benefícios no perfil lipídico após cirurgias bariátricas são consistentes. Redução nos valores de VLDL-c, LDL-c e triglicerídeos e o aumento no HDL-c conferem uma melhora qualitativa das lipoproteínas plasmáticas, reduzindo aterogenicidade, consequentemente reduzindo riscos cardiovasculares (JULVE et al. 2014). Zlabek et al. (2005) analisaram o perfil lipídico de 169 pacientes submetidos a RYGB, verificando que após 2 anos de acompanhamento, houve uma queda de 94,4% para 27,8% na prevalência de dislipidemia, conferindo reduções de 7,2% no colesterol total, 21,7% no LDL-c, 27,3% nos triglicerídeos, assim como um aumento de 40,3% no HDL-c. Outro estudo realizado em pacientes com diabetes, também encontrou resultados similares, com uma redução mais importante nos triglicerídeos de 63% e nenhuma mudança no HDL-c (GRAESSLER, et al. 2013).

A derivação gástrica em Y de Roux também modula o número de adipocinas como leptina, adiponectina e resistina, que exercem importantes papéis no metabolismo energético e na ingestão alimentar. As concentrações de leptina estão diretamente relacionadas com a redução da massa adiposa, enquanto a adiponectina está inversamente relacionada com a diminuição da massa adiposa (GUIMARÃES, et al. 2007). Outros hormônios, que apresentam alteração pós-cirúrgica, com importante papel no controle da saciedade/apetite/homeostase energética são os hormônios peptídicos. Apesar de estudos terem demonstrado aumento de concentrações de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), o peptídeo YY (PYY), assim como a diminuição de grelina e GIP após cirurgias bariátricas, outros autores não tem encontrado os mesmos

resultados. Esses resultados contraditórios são consequentes das diferentes técnicas de aferição desses hormônios, assim como uma grande variação no delineamento desses estudos (DINIZ; PASSOS, DINIZ, 2010).

Estudos têm mostrado os efeitos da RYGB na inflamação através da redução de concentrações plasmáticas de marcadores pró-inflamatórios como a proteína C-reativa, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α e contagem de linfócitos T (ALVEHUS et al., 2012; RAO, 2012). Vários estudos correlacionam esses parâmetros inflamatórios com valores de glicemia, insulinemia e estados de resistência insulínica, porém, além dos modelos que explicam a resistência à insulina através da atenuação da cascata de sinalização, ainda não é claro quais eventos são realmente dependentes ou se são consequências temporais de outras modulações exercidas pela RYGB. Já a melhora precoce no metabolismo da glicose após RYGB, tem sido relacionada mais diretamente a melhora do quadro de inflamação, observado no estudo que correlacionou as concentrações de TNF- α e contagem de linfócitos T com melhora na homeostase glicêmica duas semanas após a cirurgia (SAMARAS et al., 2013)

3.2.3 Efeitos na microbiota intestinal

A diversidade e a quantidade de bactérias que colonizam o intestino dos seres humanos dependem diretamente do tipo e da intensidade da ingestão alimentar. A RYGB incide em profundas mudanças nos hábitos alimentares, envolvendo alterações no número de refeições, volume e consistência dos alimentos, assim como a preferência por certos tipos de alimentos baseado em sua composição de

macronutrientes (CANI et al., 2014). Além dos hábitos alimentares, o próprio processo cirúrgico ocasiona mudanças anatômicas e fisiológicas que influenciam a configuração da microbiota intestinal (ASHRAFIAN et al., 2011).

Ainda são poucos os estudos que avaliaram a microbiota intestinal após cirurgias bariátricas, fato que ocorre devido à dificuldade de obter amostras biológicas desses pacientes. Esses apresentam uma importante redução do número de evacuações semanais nas primeiras semanas após as cirurgias, além da inviabilidade de amostras através de biopsias, procedimento mais invasivo e que se torna ainda mais complexo por poder envolver a recuperação pós-cirúrgica do paciente.

Furet et al. (2010), em um ensaio com 43 indivíduos (30 indivíduos com obesidade e 13 controles eutróficos), avaliou três momentos, pré-cirúrgico (RYGB), 3 e 6 meses após a cirurgia, utilizando técnica de amplificação e quantificação da porção 16S rRNA por PCR em tempo real encontrou quatro principais achados: a relação de *Bacteroides/Prevotella* reduzida nos obesos nos momentos pré-cirúrgicos e 3 meses após a cirurgia, não mantendo-se significativa após seis meses; concentração de *Escherichia coli* elevada três meses após a cirurgia e apresentando correlação inversa com a massa adiposa e concentrações de leptina; bactérias produtoras de ácido lático e o gênero *Bifidobacterium* reduzidos três meses após a RYGB; redução das concentrações da espécie *Faecalibacterium prausnitzii* em indivíduos com obesidade e correlação negativa dessa espécie com marcadores inflamatórios em todos os momentos do estudo.

Zhang et al. (2009), através da técnica de pirosequenciamento, analisando três indivíduos após RYGB, verificaram uma redução do filo

Firmicutes e um aumento da classe *Gammaproteobacteria*, pertencente ao filo *Proteobacteria*. Encontrando resultados semelhantes, um estudo realizado com seis indivíduos com DM2, Graessler et al. (2012) avaliaram mudanças na composição da microbiota intestinal antes e após três meses de RYGB com outra técnica metagenômica de sequenciamento. Em relação à composição geral da microbiota, houve aumento da riqueza bacteriana após a RYGB, com redução dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* e aumento do filo *Proteobacteria*. Esses autores ainda dividiram certas alterações específicas de espécies e acharam correlações importantes com a composição corporal, proteína C-reativa e com o perfil lipídico dos indivíduos. As alterações dos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* também foram similares em um estudo em modelo animal (LI et al. 2011). Outro estudo, na França, analisando a microbiota de 30 indivíduos através de técnica de pirosequenciamento, nos momentos pré-cirúrgico, 3 e 6 meses após cirurgia, também encontraram aumento na riqueza bacteriana e do filo *Proteobacteria*. Esses autores avançaram na análise de expressão gênica do tecido adiposo branco após a RYGB, encontrando relação com o estado inflamatório e com a homeostase energética (KONG, L. C. et al., 2012)

Baseado na influência que a microbiota intestinal exerce no metabolismo, torna-se importante estudar intervenções que modifiquem e promovam o equilíbrio das populações bacterianas do hospedeiro.

3.3 PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

3.3.1 Definição e características

Potenciais moduladores da microbiota intestinal são prebióticos, probióticos e simbióticos, suplementos considerados seguros por estarem naturalmente contidos em alimentos e na microbiota humana. Sua utilização vem sendo estudada como uma nova proposta terapêutica para a regularização da microbiota intestinal em diversas situações de doenças, inclusive na obesidade grave, uma vez que a microbiota é considerada um órgão metabólico com influência nas reações bioquímicas do hospedeiro (CANI; DALZENNE, 2011).

Os prebióticos são compostos alimentares não digeríveis, que através do metabolismo de bactérias no intestino, promovem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro (BINDELS et al., 2015). Possuem funções fisiológicas como regulação do trânsito intestinal, redução de metabólitos tóxicos e a melhora da biodisponibilidade de alguns nutrientes. Exercem importante função reguladora do sistema enteroendócrino através do estímulo/inibição de expressão e secreção de hormônios peptídicos orexígenos e anorexígenos, principalmente daqueles secretados por células L ao longo do intestino, como GLP-1 e PYY, assim como da grelina secretada no estômago (DELZENNE et al., 2005;).

A definição de propriedades prebióticas em um alimento ou suplemento depende de características específicas: não ser hidrolisado nem ser absorvido na parte superior do trato gastrointestinal, atingindo o intestino grosso sem perdas físicas importantes; atuar como substrato para bactérias no cólon, aumentando sua proliferação e/ou atividade metabólica; restaurar ou manter o equilíbrio da microbiota intestinal; induzir efeitos luminiais ou sistêmicos que são benéficos para a saúde do

hospedeiro (GIBSON; ROBERFROID, 1995). Essas especificações acabam definindo como prebióticos somente os frutanos do tipo inulina, a própria inulina, o frutooligossacarídeo (FOS) e o galactooligossacarídeo, porém, várias outras substâncias preenchem várias dessas especificidades e têm sido estudadas com importantes efeitos prebióticos (PINEIRO et al., 2008; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2011).

FOS e inulina são os dois prebióticos mais investigados em ensaios clínicos e já se dispõem de muitas publicações demonstrando seus efeitos benéficos tanto na promoção de saúde quanto em situações de doenças e agravos. FOS são oligo ou polissacarídeos encontrados em compostos de origem vegetal, em grandes quantidades em raízes de chicória, na planta da agave azul, alcachofra de Jerusalém, e em menores quantidades em cebolas, aspargos, alho, trigo, banana, tomate, outros vegetais e mel (ROBERFROID, 2010). A sua estrutura química é composta por uma cadeia de unidades de frutose com uma unidade terminal de glicose unida por ligações glicosídicas β -(2-1), não sendo hidrolisados por enzimas digestivas humanas. Duas classes diferentes de misturas de FOS são produzidas comercialmente: uma classe baseada na degradação enzimática ou química da inulina em uma mistura de oligossacarídeos; a outra classe de FOS é preparada pela ação de transfrutosilação de uma β -frutosidase da *Aspergillus niger* sobre a sacarose (LOMAX; CALDER, 2009)

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro. Os probióticos são administrados isoladamente em formas de suplementos ou também em forma de culturas vivas adicionada em

alimentos. Para serem definidos como probióticos, os microorganismos devem apresentar tais características específicas: efeito benéfico para o hospedeiro e promover inibição competitiva de organismos patogênicos; não apresentar toxicidade e ser livre de efeitos adversos importantes; tolerância a secreções gastrointestinais (ácido gástrico e bile); capacidade de aderir à mucosa gastrointestinal; conter adequado número de células viáveis para conferir benefícios à saúde; ser compatível com a matriz do produto, com as condições de processamento e armazenamento para manter as propriedades desejadas e rotulados com precisão. Espécies dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são os mais estudados e explorados comercialmente. Recentemente, todos resultados de efeitos no hospedeiro, assim como outras características que tornam uma bactéria probiótica vem sendo atribuída à especificidade de cada cepa, desta forma, efeitos e características atribuídas a uma cepa não podem ser extrapolados para toda a espécie (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2011; FONTANA et al., 2013).

As bifidobactérias são bactérias gram-positivas e anaeróbias, pertencentes ao filo *Actinobacteria*, encontradas ao longo de todo o trato gastrointestinal, mas compõem apenas 3% de toda a microbiota intestinal de adultos. As bifidobactérias são encontradas no trato gastrointestinal em uma correlação inversa com as bactérias de ação negativa, conferindo seu efeito de competição por sítios de colonização com tais bactérias (RUSSELL et al., 2011). O gênero *Lactobacillus* é formado por bactérias gram-positivas, anaeróbias facultativas ou microaerófilas, pertencentes ao filo *Firmicutes*. São amplamente distribuídas no meio ambiente, especialmente em vegetais e nos tratos gastrointestinal e genital. Sua proliferação e sobrevivência é influenciada por diversos fatores

ambientais, tais como pH, presença de oxigênio, temperatura e interações com outras bactérias. São encontradas em alimentos lácteos, como leite fermentado, iogurte e queijo. No trato gastrointestinal de humanos saudáveis estão normalmente presentes na cavidade oral, no íleo e no cólon (BERNARDEAU et al., 2008).

Os simbióticos são a combinação de prebióticos com probióticos. A primeira definição de simbiótico de 1995 consiste em “misturas de probióticos e prebióticos que afetam benéficamente o hospedeiro, melhorando a sobrevivência e implantação de micróbios vivos no trato gastrointestinal, por meio do estímulo seletivo ao crescimento e/ou por ativação do metabolismo de um ou de um número limitado de bactérias promotoras da saúde, melhorando, assim, o bem-estar do hospedeiro”. Para serem considerados simbióticos, tanto os prebióticos quanto os probióticos devem ter as características citadas anteriormente (GIBSON; ROBERFROID, 1995). Há várias combinações possíveis para compor um simbiótico, cada variação em um ingrediente prebiótico e/ou em uma cepa de um probiótico pode conferir efeitos diferentes ao hospedeiro. Basicamente, existem dois tipos de simbiótico, o tipo complementar, no qual o prebiótico escolhido pode promover o crescimento e a atividade do probiótico de forma indireta, e o tipo sinérgico, em que o prebiótico escolhido deve estimular especificamente o crescimento e a atividade do probiótico selecionado (KOLIDA; GIBSON, 2011).

3.3.2 Doses, segurança e efeitos adversos

A utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos aumentou muito na prática clínica, assim como no cotidiano, podendo ser comprado

pela população em diversos estabelecimentos como farmácias, lojas de suplementos, lojas de produtos “funcionais” ou com alguma particularidade ligada à nutrição. Assim, é necessário que os ingredientes e bactérias que compõem esses produtos tenham sido estudados quanto às doses diárias, tipo e tempo de tratamento/promoção, assim como a segurança e os possíveis efeitos adversos. Os produtos mais utilizados hoje proveem de cepas probióticas e ingredientes prebióticos extensamente estudadas e com amplas informações de seus efeitos na literatura (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2011).

A maioria dos ensaios clínicos realizados com prebióticos utilizam doses entre 2,5 e 20 g diárias, com o tempo de suplementação variando entre 5 e 180 dias. Há uma ampla discordância entre dose/tempo e efeitos significativos/adversos nos ensaios publicados até hoje. Sobre a dose adequada de probióticos, as recomendações de consumo também variam amplamente, mas que os produtos são eficazes quando as concentrações totais são de 1×10^8 a 1×10^9 Unidades Formadoras de Colônia (UFC). Nenhum ingrediente ou cepa já possui uma dose diária e tempo de tratamento definido para obter-se o melhor aproveitamento de efeitos benéficos/adversos. Portanto as doses utilizadas são baseadas nos melhores achados clínicos desenvolvidos por ensaios mais controlados e com maior validade para cada ingrediente e/ou cepa utilizada na fabricação desses produtos (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2011).

Três ensaios clínicos, realizados pelo mesmo grupo de pesquisa, avaliaram a capacidade de diferentes doses de FOS e outros prebióticos, tanto de ocasionar efeitos adversos, quanto de estimular o crescimento de

bifidobactérias em indivíduos adultos saudáveis em um período idêntico de sete dias em todos os ensaios. Doses de 2,5, 5, 10 e 20 g/dia foram avaliadas, sendo que as doses maiores foram associadas com maior estímulo da microbiota intestinal e com aumento dos efeitos adversos como flatulência, inchaço e dor abdominal, embora a intensidade tenha sido baixa. Baseado no limiar de dose para obter-se efeito e o limite no qual a dose inicia a apresentar efeitos adversos, valores de entre 2,5 e 10g/dia para FOS pode ser considerados seguros e eficazes. (BOUHNİK et al., 1999; BOUHNİK et al., 2004; BOUHNİK et al., 2006)

Os probióticos utilizados apresentam baixo risco de efeitos nocivos, considerando o fato de consistirem em um transplante de bactérias para um hospedeiro. O risco de infecção pelo gênero *Lactobacillus* é estimado em cerca de um caso a cada 10 milhões de pessoas, além disso, o risco de bacteremia causado por lactobacilos ou bifidobactérias não é considerado significativo, com menos de um caso a cada milhão de indivíduos (BORRIELLO et al., 2003; BERNARDEAU et al., 2006). Um estudo avaliou 622 ensaios clínicos com suplementação de probióticos que tenham relatado alguma informação sobre efeitos adversos, principalmente de *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* Apenas em indivíduos imunossuprimidos ou com doenças graves, ocorreram raros relatos de bacteremia ou sepse causados por bifidobactérias e lactobacilos. Os autores também apontam a falta e as formas inconsistentes em que as de informações sobre efeitos adversos são tratadas (HEMPEL et al., 2011).

3.3.3 Modulação da microbiota e efeitos metabólicos

O evento que orchestra todos os efeitos que prebióticos, probióticos e simbióticos podem exercer no hospedeiro é a modulação da microbiota, em que os benefícios estão associados tanto a um ganho de riqueza bacteriana, quanto a uma alteração na quantidade de bactérias específicas, deslocando para uma maior concentração de bactérias benéficas e menor concentração de bactérias nocivas (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2011). Estudos vêm apresentando a característica da microbiota intestinal em diversas situações de saúde e doença, diferentes composições corpóreas e a variabilidade entre populações (LE CHATELIER et al., 2013). Diversos distúrbios presentes em indivíduos com obesidade têm sido correlacionados com a microbiota intestinal/disbiose como o desenvolvimento de resistência insulínica e DM2, hipercolesterolemia, estado inflamatório crônico de baixo grau, esteatose hepática, entre outros. A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos tem-se demonstrado uma consistente ferramenta para modular a disbiose presente em vários casos, atuando como uma terapia adjuvante na recuperação da homeostase de certas vias metabólicas (CANI et al., 2014).

Alguns ensaios avaliam tanto a modulação da microbiota intestinal quanto os efeitos metabólicos da suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos, trazendo assim, a possibilidade de criar correlações entre alterações na concentração de bactérias específicas e desfechos metabólicos. Um ensaio randomizado duplo-cego, realizado em 30 mulheres com obesidade, avaliando a microbiota intestinal pelas técnicas de microarranjo filogenético e qPCR, demonstrou uma correlação negativa entre *Clostridium* Cluster IV e concentrações de

glicose de jejum, assim como correlações positivas entre *Propionibacterium*, *Bacteroides intestinalis* e *Bacteroides vulgates* (todas as três sendo reduzidas pela suplementação de prebióticos) e concentrações de glicose de jejum (DEWULF et al., 2013). Outro ensaio randomizado duplo-cego, realizado em 45 indivíduos com obesidade e síndrome metabólica, avaliou a microbiota através da técnica FISH, onde a suplementação com prebiótico, com impacto significativo na redução de glicemia de jejum, aumentou as concentrações de *Bifidobacterium* spp. e reduziu as concentrações de *bacteroides* spp., *Betaproteobacteria*, grupo de *Clostridium histolyticum* e *Desulfovibrio* spp (VULEVIC et al., 2013).

Em relação à recuperação da homeostase glicêmica, prebióticos têm sido extensamente utilizados. Uma recente meta-análise incluindo 26 ensaios, reunindo 831 indivíduos adultos sem restrição de IMC, encontrou uma redução significativa da glicemia e insulina pós-prandial baseado em 4 ensaios que relataram aferições pós-prandiais. Já a glicemia e insulina de jejum, em uma avaliação composta por mais ensaios, os resultados encontrados foram conflitantes (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2013). Ainda analisando ensaios clínicos incluindo tanto indivíduos eutróficos quanto com obesidade, uma revisão sistemática reuniu resultados de 13 ensaios randomizados, avaliando o potencial de frutanos tipo inulina, inulina e oligofrutose em reduzir as concentrações de glicose de jejum, não encontrando efeito significativo, nos quais, apenas 4 dos 13 ensaios apresentaram mudanças nesse parâmetro, sendo significativa em apenas um ensaio (BONSU; JOHNSTON; MCLEOD, 2011).

Outros ensaios têm avaliado desfechos relacionados à homeostase glicêmica em amostras compostas somente por indivíduos com obesidade, encontrando resultados mais importantes quando comparados com amostras composta com indivíduos eutróficos. O Quadro 1 reúne ensaios clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico, já realizados com amostra constituída por indivíduos com sobrepeso e obesidade, apresentando desfechos de glicemia e insulina de jejum, assim como do perfil lipídico dos participantes. Em dois estudos, nos quais além de obesidade, um avaliou a suplementação de inulina em diabéticos, e o outro, a suplementação de FOS em hiperlipidêmicos, apresentaram redução significativa na glicose e insulina de jejum (GENTA et al., 2009; DEGHAN; GARGARI; ASGHARIJAFARABADI, 2013; GARGARI et al., 2013). Outro estudo *cross-over* realizado em indivíduos com síndrome metabólica, a suplementação de um tipo de galactooligosacarídeo também apresentou redução significativa na insulina de jejum (VULEVIC et al., 2013).

A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos têm demonstrado importantes melhoras no perfil lipídico. Guo et al. (2012) em uma meta-análise reunindo oito ensaios randomizados, incluindo indivíduos eutróficos e com obesidade, encontrou efeito redutor significativo da suplementação de inulina nas concentrações de colesterol total, LDL-c e triglicérides em indivíduos hiperlipidêmicos. A análise estratificada demonstrou ausência de resultados significativos em indivíduos normolipidêmicos, sendo somente atribuída a indivíduos com hiperlipidemia, fato que sugere melhor resposta em indivíduos com obesidade, já que esses tendem a ter um perfil lipídico mais desbalanceado que indivíduos eutróficos. Em outra meta-análise,

Brighenti (2009) agrupando resultados de 15 ensaios, com um total de 290 indivíduos em diversas situações de doença e sem restrição de IMC, encontrou redução significativa mediada por inulina ou oligofrutose em concentrações plasmáticas de triglicerídeos. Adicionalmente, outra meta-análise não encontrou resultados significativos da suplementação de prebióticos na redução de triglicerídeos, porém o desenho metodológico da meta-análise diferiu em alguns pontos, como inclusão de um grande número de ensaios realizados em pessoas saudáveis e também a inclusão de ensaios com pessoas idosas (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2013).

Em relação ao efeito da suplementação de prebióticos e simbióticos somente em indivíduos com obesidade, o Quadro 1 apresenta resultados de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos. O estudo realizado por Gargari et al. (2013), em adição a melhora na homeostase glicêmica, foram encontradas reduções significativas no colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e aumento no HDL-c, sugerindo estreito relacionamento entre metabolismo lipídico e glicêmico. O ensaio de Gargari et al. (2013), quando comparado ao estudo de Luo et al. (2000), ambos realizados somente em pacientes diabéticos com obesidade, podem ter seus resultados parcialmente explicados pela diferença na ingestão energética associada ao tipo de prebiótico usado. Gargari et al. (2013), com suplementação de inulina, obteve uma redução na ingestão de energia e nutrientes, fato ausente no ensaio de Luo et al. (2000), no qual a suplementação foi de FOS. A inulina estimula o aumento de bactérias produtoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*, espécie menos abundante em diabéticos e indivíduos com obesidade. O butirato, principal produto da fermentação da inulina, aumenta a produção de peptídeos anorexígenos mais eficientemente do que o acetato, ácido

graxo de cadeia curta que é o principal produto da fermentação de FOS. Os outros dois estudos que encontraram reduções em parâmetros do perfil lipídico também tiveram reduções na glicemia ou insulinemia de jejum. Vulevic et al. (2013), em adição a redução de insulina, as concentrações de colesterol total e triglicerídeos também foram menores após a intervenção, já Genta et al. (2009), encontrou redução nas concentrações de LDL-c.

Estudos com suplementação de moduladores de microbiota em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica são escassos. O único ensaio identificado através das revisões de literatura foi de Woodard et al. (2009), no qual 44 pacientes submetidos a RYGB foram randomizados a um grupo placebo e um grupo com intervenção de probiótico ($2,4 \times 10^9$ UFC de *Lactobacillus spp.*). As avaliações realizadas nos indivíduos nesse estudo foram a proliferação bacteriana através de testes de respiração de Hidrogênio (H_2), avaliação de qualidade de vida relacionada ao sistema gastrointestinal e a redução de peso corpóreo, no qual em todas foram encontrados resultados significativos. Nenhuma avaliação de um parâmetro glicêmico, lipídico ou inflamatório foi realizada.

A partir do referencial exposto, o presente estudo pretende investigar a suplementação de prebióticos e simbióticos em pacientes submetidos à RYGB, procurando avaliar as alterações metabólicas nesses indivíduos.

Quadro 1 - Ensaios clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso e obesidade, apresentando desfechos de glicemia e insulinemia de jejum, concentrações plasmática de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides.

Autores/ Ano/ País	População	Amostra (n)	Intervenção - Dose diária	Controle - Dose diária	Duração (dias)	Resultados
Balcázar- Muñoz; 2003, Chile	Excesso de peso com dislipidemia	12	Inulina 7 g (n=6)	Magnésia calcinada: 7 g (n=6)	28	↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina de jejum ↔ Colesterol total ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglicérides
de Luis et al., 2013, Espanha	Obesidade	36	60 g de cookies enriquecidos com 9,8 g de FOS (n=18)	60 g de cookies sem FOS (n=18)	30	↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina de jejum ↔ Colesterol total ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglicérides
Dehghan et al., 2013 Gargari et al., 2013, Irã	Excesso de peso com DM 2	49	Inulina 10 g (n=24)	Malto dextri na: 10 g (n=25)	60	↓ Glicemia de jejum ↓ Colesterol total ↓ LDL-c ↓ Triglicérides ↑ HDL-c ↔ Insulina de jejum

↔ sem diferença significativa entre a intervenção e o grupo controle após a intervenção; ↓ redução significativa no grupo de intervenção; ↑ aumento significativo no grupo de intervenção. Abreviações: CT – Colesterol total. LDL-c – Low density lipoprotein cholesterol. HDL-c – High density lipoprotein cholesterol. M – Masculino. F – Feminino. FOS – Frutooligossacarídeos. L – Lactobacillus. B – Bifidobacterium.

Quadro 1 - Ensaios clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso e obesidade, apresentando desfechos de glicemia e insulinemia de jejum, concentrações plasmática de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides. Continuação.

Autores/ Ano/ País	População	Amostra (n)	Intervenção - Dose diária	Controle - Dose diária	Duração (dias)	Resultados
Devulf et al., 2013, Bélgica	Obesidade	30	Inulina/ oligofrutose 50/50%, 16 g (n=15)	Maltodextri na. 16 g (n=15)	90	↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina de jejum ↔ Colesterol total ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglicérides
Genta et al., 2009, Argentina	Obesidade com dislipidemia moderada e constipação	35	0.14 g de FOS/kg - 10 g/70kg de peso (n=20)	Xarope placebo sem FOS (n=15)	120	↓ Glicemia de jejum ↓ Insulina de jejum ↓ LDL-c ↔ Colesterol total ↔ HDL-c ↔ Triglicérides
Luo et al., 2000, França.	Excesso de peso e DM2	10	FOS: 20 g (n=10)	Sucrose - 20g (n=10)	28	↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina de jejum ↔ Colesterol total ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglicérides
Parnell e Reimer, 2009, Canadá	Excesso de peso	37	Oligofrutose : 21 g (n=20)	Maltodextri na. 21g (n=17)	84	↔ Colesterol total ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglicérides

↔ sem diferença significativa entre a intervenção e o grupo controle após a intervenção; ↓ redução significativa no grupo de intervenção; ↑ aumento significativo no grupo de intervenção. Abreviações: CT – Colesterol total. LDL-c – Low density lipoprotein cholesterol. HDL-c – High density lipoprotein cholesterol. M – Masculino. F – Feminino. FOS – Frutooligossacarídeos. L – Lactobacillus. B – Bifidobacterium

Quadro 1 - Ensaio clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso e obesidade, apresentando desfechos de glicemia e insulinemia de jejum, concentrações plasmática de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides. Continuação.

Autores/ Ano/ País	População	Amostra (n)	Intervenção - Dose diária	Controle - Dose diária	Duração (dias)	Resultados
Tovar et al., 2012, México	Excesso de peso	59	Inulina: 10 g (n=30)	Sem tratamento adicional (n=29)	90	↔ Glicemia de jejum ↔ Colesterol total ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglicérides ↓ Colesterol total ↓ Triglicérides ↓ Insulina de jejum ↔ Glicemia de jejum ↔ LDL-c ↔ HDL-c
Vulevic et al., 2013, Reino Unido.	Excesso de peso com síndrome metabólica	45	Galactooligossacarídeos: 5,5 g (n=45)	Maltodextrina: 5 g (n=45)	84	↓ LDL-c ↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina de jejum ↔ Colesterol total ↔ HDL-c
Malaguarnera et al., 2012, Itália.	Excesso de peso com esteatose hepática	66	<i>B. longum</i> W11 (50 x 10 ⁸ UFC) + 2,5 g de FOS (n=34)	Placebo: 2,5 g (n=32)	168	↓ LDL-c ↔ Glicemia de jejum ↔ Insulina de jejum ↔ Colesterol total ↔ HDL-c ↔ Triglicérides
Morodí et al., 2012, Brasil.	Excesso de peso com dislipidemia e DM2	20	<i>L. acidophilus</i> (8x10 ⁸ UFC) + <i>B. bifidum</i> (8x10 ⁸ UFC) + FOS - 2 g (n=10)	200 mL de shake sem simbiótico (n=10)	30	↔ Colesterol total ↔ Triglicérides ↔ Glicemia de Jejum ↔ HDL-c

↔ sem diferença significativa entre a intervenção e o grupo controle após a intervenção; ↓ redução significativa no grupo de intervenção; ↑ aumento significativo no grupo de intervenção. Abreviações: CT – Colesterol total. LDL-c – Low density lipoprotein cholesterol. HDL-c – High density lipoprotein cholesterol. M – Masculino. F – Feminino. FOS – Frutooligossacarídeos. L – Lactobacillus. B – Bifidobacterium.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo cego, realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis, SC, onde foram avaliados indivíduos submetidos à RYGB. Os espaços físicos do hospital que envolveram a pesquisa foram a clínica cirúrgica I e o ambulatório de Nutrição para indivíduos com obesidade e acompanhamento após cirurgia bariátrica. A pesquisa faz parte do Projeto Temático “Suplementação de Prebióticos e Simbióticos antes e após a cirurgia bariátrica”, aprovado no comitê de ética (CEP) da UFSC, número do parecer 245.650 (Anexo A).

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo foi representada por todos os indivíduos submetidos à DGYR no HU/UFSC. A amostra do estudo foi constituída por indivíduos adultos (19 a 60 anos de idade) de ambos os sexos submetidos à DGYR no referido hospital. O Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) é um centro de referência de cirurgia bariátrica e metabólica, sendo predominante a técnica de derivação gástrica em Y de Roux, cadastrado no Sistema Único de Saúde no estado de Santa Catarina, localizado no município de Florianópolis.

O método de amostragem foi não probabilística por conveniência por saturação temporal, devido ao fato de, após extensa pesquisa em base de dados, não ter sido encontrado estudos com desenho metodológico e desfechos semelhantes ao proposto que possibilite a realização do cálculo amostral.

Os critérios de inclusão seguiram os critérios da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (2009): indivíduos de ambos os sexos com idade entre 19 e 60 anos, índice de massa corporal (IMC) $>40 \text{ kg/m}^2$ ou $>35 \text{ kg/m}^2$ com pelo menos uma comorbidade, insucesso no tratamento clínico e submeter-se a cirurgia bariátrica pela técnica *Y* de *Roux*. Critérios de exclusão: limitações intelectuais significativas sem suporte familiar adequado; quadro de transtorno psiquiátrico não controlado; dependência alcoólica e/ou de drogas ilícitas; tabagismo; uso atual de fármacos anti-inflamatórios e/ou antibióticos; apresentar intolerância a prebióticos e/ou probióticos e/ou simbióticos; uso atual de prebiótico e/ou probiótico e/ou simbiótico.

Todos os participantes receberam a mesma educação interdisciplinar (informação e esclarecimento) sobre os riscos e mudanças nos hábitos inerentes a uma grande cirurgia no trato digestório e a necessidade de mudanças pós-operatórias no estilo de vida. Todos também receberam as mesmas orientações nutricionais com evolução das dietas após a cirurgia (Anexo B)

Os pesquisadores e colaboradores realizaram a triagem dos indivíduos que realizaram a RYGB na Unidade de Internação Cirúrgica I do HU/UFSC. Para os indivíduos aptos, foi apresentada a proposta de pesquisa e efetuado o convite de participação. A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ocorreu neste mesmo

momento, após leitura em conjunto (Apêndice A).

4.3 MOMENTOS E GRUPOS

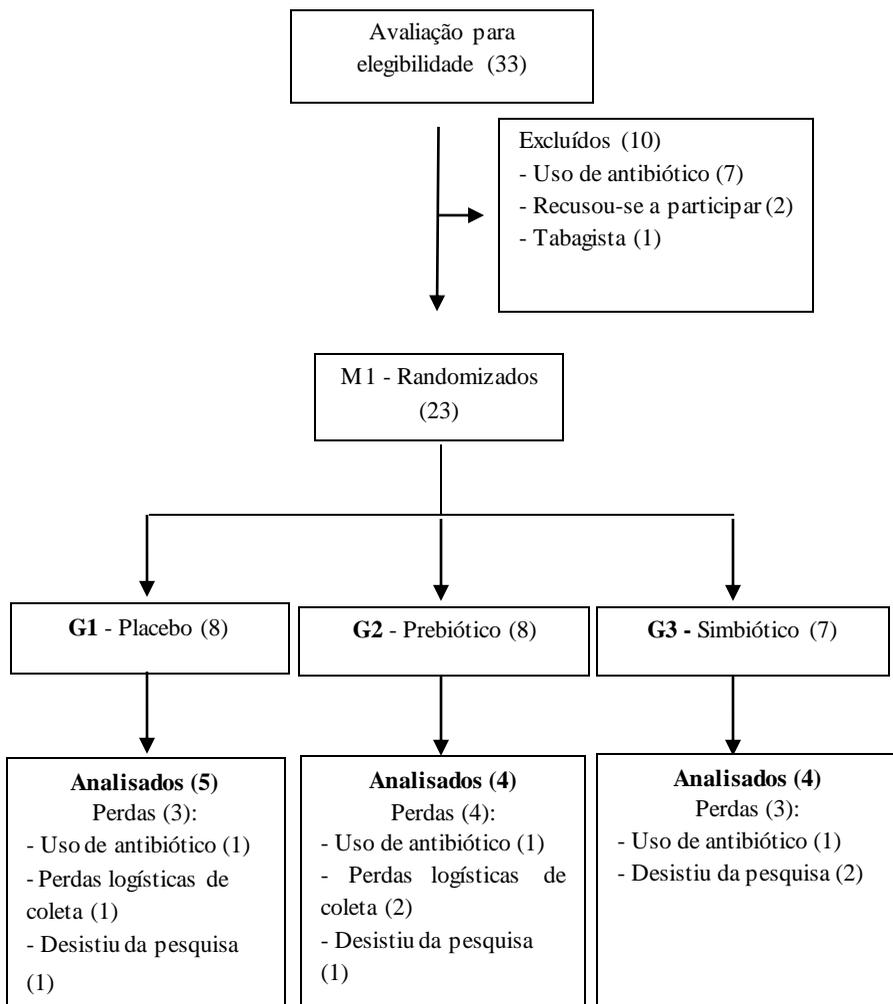
O estudo teve três momentos experimentais para os indivíduos participantes: M1 – momento pré-cirúrgico; M2 – momento após trinta dias de cirurgia e início da suplementação com prebiótico, simbiótico ou placebo; e M3 – momento após quarenta e cinco dias de cirurgia e quinze dias após o início da suplementação com prebiótico, simbiótico ou placebo (Apêndice B).

Nos momentos M1, M2 e M3 foram realizadas a caracterização dos indivíduos (Apêndice C) e coleta de sangue para avaliação de parâmetros antropométricos, laboratoriais e clínicos (Apêndice D).

Os participantes foram distribuídos em três grupos (Figura 3): G1 – grupo controle com suplementação de placebo, G2 – grupo com suplementação de prebiótico, G3 – grupo com suplementação de simbiótico.

Os pesquisadores e colaboradores realizaram contato presencial com os indivíduos em análise (quando os mesmos se dirigiram ao HU/UFSC) ou por telefone uma vez por semana, conferindo o registro da adesão ao tratamento, assim como a presença de efeitos adversos a suplementação.

Figura 3 – Fluxograma de alocação dos indivíduos nos grupos



4.4 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente nos grupos de tratamento por meio de uma lista de randomização gerada pelo programa *Research Randomizer*[®] (www.randomizer.org), consistindo em blocos permutados de forma aleatória com três indivíduos cada. Todos os indivíduos avaliados pelo pesquisador foram designados ao grupo de tratamento de acordo com o número da randomização.

Os participantes do estudo e os pesquisadores foram cegados, em relação ao consumo e a distribuição da suplementação, respectivamente. Os suplementos e o placebo foram pré-embalados pelo fornecedor com os códigos de randomização, sendo idênticos em aparência física, sabor e cor. Os códigos de identificação dos suplementos só foram revelados pela empresa fornecedora após o término de cada momento de cegamento. O cegamento foi realizado em 2 momentos, sendo o 1º momento para os 7 primeiros meses, seguido de um novo cegamento para os próximos 4 meses de coleta.

4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS E INTERVENÇÃO

Os suplementos prebiótico (FiberFOS[®]) e simbiótico (LACTOFOS[®]) apresentam as seguintes composições e informações nutricionais:

Quadro 2 - Informação da composição (FiberFOS®)

FiberFOS® - 1 sachê	
Composição	Quantidade
Frutooligossacarídeos	6 gramas

Fonte: Invictus Farmanutrição® (Rio de janeiro, Brasil), 2013.

Quadro 3 - Informações Nutricionais do Prebiótico (FiberFOS®)

Porção de 6g de FiberFOS® - 1 sachê		
	Quantidade por porção	VD*
Valor Energético	9,5 kcal ou 40 kJ	0,5%
Carboidratos	0,3 g	0,1%
Proteínas	0 g	0%
Gordura Totais	0 g	0%
Gorduras Saturadas	0 g	0%
Gorduras Trans	0 g	0%
Fibra Alimentar (Frutooligossacarídeo)	6 g	22%
Sódio	0 mg	0%
*% Valores Diários com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. **VD não estabelecida.		

Fonte: Invictus Farmanutrição® (Rio de janeiro, Brasil), 2013.

Quadro 4 - Informação da composição (LACTOFOS®)

LACTOFOS® - 1 sachê	
Composição	Quantidade
Lactobacillus paracasei SD 5275 LPC-37	10 ⁹ UFC
Lactobacillus rhamnosus SD 5675 HN001	10 ⁹ UFC
Lactobacillus acidophilus SD 5221 NCFM	10 ⁹ UFC
Bifidobacterium lactis HN019	10 ⁹ UFC
Fruto-oligossacarídeo (FOS)	6 gramas

Fonte: Invictus Farmanutrição® (Rio de Janeiro, Brasil), 2013

Quadro 5 - Informações Nutricionais do Simbiótico (LACTOFOS®)

Porção de 6g de LACTOFOS® - 1 sachê		
	Quantidade por porção	VD*
Valor Energético	9,5 kcal ou 40 kJ	0,5%
Carboidratos	0,3 g	0,1%
Proteínas	0 g	0%
Gordura Totais	0 g	0%
Gorduras Saturadas	0 g	0%
Gorduras Trans	0 g	0%
Fibra Alimentar (Fruto-oligossacarídeo)	6 g	22%

Sódio	0 mg	0%
*% Valores Diários com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kj. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. **VD não estabelecida.		

Fonte: Invictus Farmanutrição® (Rio de Janeiro, Brasil), 2013.

Os participantes foram orientados a consumir um sachê por dia, preferencialmente em jejum, durante os 15 dias de intervenção (30 dias após a cirurgia), misturando o conteúdo de um sachê (6g) em 100 mL de água em temperatura ambiente até completa diluição, segundo orientação do fabricante.

Os suplementos utilizados nesse estudo foram doados pela empresa Invictus Farmanutrição®, sem nenhum conflito de interesse com os pesquisadores. Estes suplementos são registrados na Agência Nacional da Vigilância Sanitária na categoria de alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde (BRASIL, 2012, 2013).

4.6 DESFECHOS

Os desfechos primários foram avaliações de insulinemia e glicemia de jejum, índice HOMA2-IR e perfil lipídico dos indivíduos após a suplementação. O perfil lipídico será analisado através das concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos. Os desfechos secundários foram as avaliações do peso e índice de massa corporal depois da cirurgia e depois da suplementação e as avaliações de insulinemia e glicemia de jejum, índice

HOMA2-IR e perfil lipídico dos indivíduos após a cirurgia até o momento da suplementação.

4.7 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

4.7.1 Caracterização dos indivíduos

Os indivíduos participantes do estudo foram caracterizados por meio de dados coletados no prontuário interno do paciente no HU/UFSC como: nome completo, sexo, etnia, data de nascimento, endereço residencial, telefone, e-mail e número de prontuário. Será realizada a triagem dos indivíduos e a coleta de informações clínicas como comorbidades associadas, fármacos utilizados, uso de suplemento vitamínico e mineral, alterações gastrointestinais, tipo sanguíneo, se já fez cirurgia no trato gastrointestinal e história familiar de doenças. Informações sobre efeitos adversos à cirurgia foram coletadas no momento M2, enquanto informações de possíveis efeitos adversos relacionados à suplementação foram coletadas no momento M3 e semanalmente por telefone. Pacientes internados, acometidos por infecções ao longo do estudo ou que apresentaram efeitos adversos durante a intervenção foram descontinuados do estudo.

4.7.2 Coleta e preparo do material biológico

Cerca de 20 mL de sangue venoso periférico foi coletado de todos os participantes do estudo, após jejum noturno de 12 horas, por profissional capacitado de acordo com técnica padronizada (WHO, 2010) na região cubital do antebraço, utilizando um tubo contendo gel separador

(sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK). As amostras foram centrifugadas no próprio tubo de coleta a 4000 rpm por 7 minutos a uma temperatura de 4°C para separação do plasma. O tubo de sangue com gel separador foi utilizado para determinar a glicemia, insulinemia, triglicerídeos, colesterol total e HDL-c.

4.7.3 Determinação da glicemia de jejum

A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático, de acordo com as instruções do fabricante (Dimension RxL Max® - Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE, U.S.A.). Princípios do procedimento: A hexoquinase catalisa a fosforilação da glicose na presença de adenosina-5'-trifosfato (ATP) e magnésio, formando glicose-6-fosfato (G-6-P) e adenosinadifosfato (ADP). A G-6-P é então oxidada pela glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PDH) na presença de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para produzir 6-fosfogliconato e NADH. Um mole de NAD é reduzido para um mole de NADH para cada mole de glicose presente. A absorvância é determinada utilizando uma técnica bicromática de ponto final (340 e 383 nm). Os valores serão expressos em mg/dL. Limite mínimo de detecção: 1 mg/dL.

4.7.4 Determinação da insulinemia de jejum

A insulina foi determinada pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, utilizado o kit Immulite 2000 systems® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA).

Princípios do procedimento para dosagem de insulina: A fase sólida (esfera) é revestida com anticorpo monoclonal murino anti-insulina. A fase líquida é constituída por fosfatase alcalina (intestino de vitela) conjugada com anticorpo policlonal de ovelha anti-insulina e fosfatase alcalina (intestino de vitela) conjugada com anticorpo monoclonal murino anti-insulina. A amostra e o reagente são incubados em conjunto com as esferas revestidas durante 60 minutos. Neste período, a insulina na amostra forma um complexo de anticorpos em *sandwich* com o anticorpo monoclonal murino anti-insulina na esfera, enzima conjugada com anticorpo policlonal de ovelha anti-insulina e enzima conjugada com anticorpo monoclonal murino anti-insulina no reagente. A amostra não ligada e a enzima conjugada são removidas por meio de lavagens e centrifugação. Finalmente, o substrato quimioluminescente é adicionado ao tubo de reação que contém as esferas e o sinal é gerado em proporção à quantidade de enzima ligada. Os valores de insulina foram expressos em $\mu\text{IU/mL}$. Limite mínimo de detecção: $2 \mu\text{IU/mL}$.

4.7.5 Cálculo do HOMA-IR2

O índice HOMA2-IR foi calculado com valores de glicemia e insulinemia de jejum, utilizando o programa HOMA2 Calculator v.2.2.3© (Diabetes Trials Unit, University of Oxford).

4.7.6 Determinação do colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides e estimação do LDL-colesterol

O colesterol total, HDL-c e triglicérides foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, kit cartucho Flex® Reagent CHOL, AHDL e TGL, respectivamente, de acordo com as instruções do fabricante (Dimension RxL Max® - Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE, U.S.A.). O LDL-colesterol foi estimado utilizando a equação de Friedewald ($\text{LDL-c} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-c} - \text{Triglicérides}/5$), em que Triglicérides/5 representa o VLDL-c (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). Valores expressos em mg/dL.

Princípios do procedimento para dosagem de colesterol total: A esterase do colesterol catalisa a hidrólise dos ésteres de colesterol para produzir colesterol livre que, juntamente com o colesterol livre pré-existente, é oxidado numa reação catalisada pela oxidase do colesterol para formar colest-4-eno-3-ona e peróxido de hidrogênio. Na presença de peroxidase de rábano silvestre, o peróxido de hidrogênio formado desta forma é utilizado para oxidar a N,N-dietilnilina-HCl/4-aminoantipirina, produzindo um cromóforo que absorve a 540 nm. A absorvância devida à N,N-dietilnilina-HCl/4-aminoantipirina oxidada é diretamente proporcional à concentração de colesterol total e é medida utilizando uma técnica policromática de ponto final (452, 540, 700 nm). Limite mínimo de detecção: 50 mg/dL.

Princípios do procedimento para dosagem de HDL-c: Na primeira reação, os quilomícrons, VLDL-c e LDL-c formam, na presença de sulfato de magnésio, complexos hidrossolúveis com o sulfato de dextrano. Estes complexos são resistentes às enzimas colesterol esterase e colesterol oxidase modificadas pelo polietileno glicol (PEG), que reagem com o HDL-c. Na presença de oxigênio, o HDL-c é oxidado para

Δ 4-colestenona e peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio produzido reage, em seguida, com a 4-aminoantipirina e a N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3.5-dimetoxianilina sódica (HSDA) na presença de peroxidase, formando um corante colorido que é medido utilizando uma técnica bicromática de ponto final (600/700 nm). A intensidade de cor do corante é diretamente proporcional à concentração sérica de HDL-c. Limite mínimo de detecção: 3 mg/dL.

Princípios do procedimento para dosagem de triglicerídeos: A amostra é incubada com o reagente enzimático de lipase lipoproteica que converte os triglicerídeos em glicerol livre e ácidos graxos. A glicerol quinase catalisa a fosforilação do glicerol pela adenosina-5-trifosfato para glicerol-3-fosfato. A glicerol-3-fosfato-oxidase oxida o glicerol-3-fosfato para fosfato de di-hidroxiacetona e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). A ação catalítica da peroxidase forma quinoneimina a partir de H₂O₂, aminoantipirina e 4-clorofenol. A variação na absorvância devida à formação de quinoneimina é diretamente proporcional à quantidade total de glicerol e dos seus precursores na amostra e é medida utilizando uma técnica bicromática de ponto final (510, 700 nm). Limite mínimo de detecção: 15 mg/dL

4.7.7 Peso corpóreo e IMC

O peso foi mensurado utilizando uma balança mecânica (Filizola[®], Indústrias Filizola S/A, São Paulo, SP, Brasil), com capacidade de 150 kg e precisão de 100 g. Os indivíduos foram pesados com o mínimo de indumentária, descalços, na posição ereta e com os braços soltos ao longo do tronco (WHO, 1995). A estatura foi medida por estadiômetro acoplado

à plataforma com capacidade de 2,00 m e precisão de 1,0 cm. (WHO, 1995).

4.8 TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

A análise estatística foi realizada no programa estatístico Stata® (StataCorp, Texas, EUA), versão 11.0. As variáveis contínuas foram apresentadas em duas medidas por grupo: média e desvio padrão se a distribuição for simétrica, ou mediana e intervalo interquartil se for assimétrica. Para variáveis contínuas, as comparações entre os grupos (controle e suplementados) foram realizadas utilizando análise de variância (ANOVA); no qual os dados que não apresentaram distribuição normal, foi utilizado o Teste de Kruskal Wallis. Para comparação intragrupo foi utilizado o Teste T pareado ou o Teste de Wilcoxon conforme distribuição das variáveis. Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 MANUSCRITO

Título: Efeito da suplementação de prebióticos e simbióticos na glicemia, insulinemia e perfil lipídico após derivação gástrica em Y de *Roux*.

Título curto: Prebióticos e simbióticos na cirurgia bariátrica

Palavras-chave: cirurgia bariátrica, prebióticos, simbióticos, glicemia, perfil lipídico.

Financiamentos: Programa de Pós-Graduação em Nutrição/UFSC – Programa de Bolsas Demanda Social / Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES): concessão de bolsa de estudo ao autor principal.

Conflitos de interesse: Nenhum conflito de interesse a declarar

Números de palavras: 4807

Número de figuras: 2

Número de tabelas: 2

Resumo

Introdução/Objetivo: A suplementação de prebióticos e simbióticos têm trazido resultados positivos em indivíduos com sobrepeso e obesidade, melhorando parâmetros metabólicos lipídicos e glicêmicos. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da suplementação de prebióticos e simbióticos nesses parâmetros em indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR). **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, controlado e triplo-cego, em que indivíduos submetidos à DGYR (n=13) foram suplementados com 6 g/dia de placebo, prebiótico (frutooligossacarídeo – FOS) ou simbiótico (FOS + cepas de *Lactobacillos* e *Bifidobacterium*) durante 15 dias. O início da intervenção ocorreu 30 dias após a cirurgia. Os desfechos analisados foram a glicemia e insulinemia de jejum, o índice HOMA-IR2 e o perfil lipídico. **Resultados:** Os valores de glicemia de jejum, insulinemia de jejum, índice HOMA-IR2 e os desfechos do perfil lipídico (concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos) não mostraram diferença entre os grupos após a suplementação ($p>0,05$). Nas análises intragrupos, houve uma redução significativa ($p=0,005$) nas concentrações de colesterol total do grupo placebo após o momento de intervenção, parâmetro que também mostrou redução significativa entre o momento após a cirurgia e antes do início da suplementação ($p=0,008$). **Conclusão:** A condição pós-cirúrgica bariátrica apresenta-se como um novo desafio, mediante os inúmeros fatores que alteram o trato gastrointestinal, de buscar como intervir para proporcionar benefícios para os pacientes no que concerne ao momento ideal da suplementação, o tempo do tratamento, assim como o tipo e a dose do modulador da microbiota a ser utilizado. O presente estudo não mostra efeitos significativos nos parâmetros

metabólicos dos indivíduos submetidos à DGYR após suplementação por 15 dias de prebióticos ou simbióticos iniciada 30 dias após a cirurgia.

Palavras-chave: cirurgia bariátrica, prebióticos, simbióticos, glicemia, perfil lipídico.

Abstract

Introduction/Objectives: The supplementation with prebiotics and synbiotics has brought positive results in subjects with overweight and obesity, improving lipid and glycemic metabolic parameters. The aim of this study was to evaluate the effect of the prebiotic and symbiotic supplementation on these parameters in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). **Methods:** Randomized, controlled, triple-blind trial, in which patients undergoing RYGB (n = 13) were supplemented with 6 g/day of placebo, prebiotics (fructooligosaccharides - FOS) or symbiotic (FOS + strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) for 15 days. The intervention started 30 days after surgery. The outcomes analyzed were fasting blood glucose and insulin, HOMA-IR2 index and lipid profile. **Results:** Fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR2 index and lipid profile outcomes showed no difference between the groups after supplementation ($p > 0.05$). In the intra-group analysis, there was a significant reduction ($p = 0.005$) on the total cholesterol concentrations in the placebo group after the intervention, parameter that also showed significant reduction between the moment after the surgery and before the supplementation ($p = 0.008$). **Conclusion:** The post-bariatric surgical condition appears as a new challenge by the numerous factors that affect the gastrointestinal tract, to seek how to intervene to provide benefits to patients regarding the optimal timing for supplementation, the duration of treatment, as well as the type and dose of the microbiota modulator to be used. This study shows no significant effects on metabolic parameters in individuals subjected to RYGB after 15 days of prebiotics and synbiotics supplementation initiated 30 days after surgery.

Key words: bariatric surgery, prebiotic, symbiotic, blood glucose, lipid profile.

Introdução

Uma crise global de saúde metabólica tem sido provocada pela obesidade epidêmica. Pela primeira vez, em dois séculos, alguns países enfrentam a redução de sua expectativa de vida, devido às comorbidades que a obesidade ocasiona¹. A redução do peso corpóreo vem sendo manejada com baixa resolubilidade pelas terapias tradicionais. As cirurgias bariátricas têm-se demonstrado como importantes ferramentas de combate a obesidade, promovendo perda de peso e melhora e cura de comorbidades^{2,3}.

A obesidade impacta negativamente de várias formas no metabolismo energético e na resposta inflamatória dos indivíduos. Distúrbios na homeostase glicêmica e no perfil lipídico podem ocorrer em decorrência do aumento de peso, ocasionando doenças como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, dislipidemia, hepatopatias, doenças inflamatórias intestinais e certos tipos de câncer, desta forma, lesando órgãos como pâncreas, fígado, o próprio trato gastrointestinal, entre outros órgãos e tecidos⁴.

A microbiota intestinal humana, microrganismos que residem principalmente no trato gastrointestinal inferior, exercem diversas funções no controle de várias vias metabólicas, assim como no trânsito intestinal e na digestão dos alimentos. O desequilíbrio desta microbiota, denominado disbiose, vem sendo atribuído a certos casos de doenças e ao perfil corpóreo de indivíduos⁵. Tanto a obesidade quanto as cirurgias bariátricas impactam qualitativamente e quantitativamente nas populações de bactérias da microbiota intestinal⁶.

Prebióticos e simbióticos, potenciais moduladores da microbiota intestinal humana, vem sendo estudados para reverter quadros de disbiose, favorecendo o reestabelecimento do equilíbrio das bactérias na microbiota intestinal do hospedeiro, dessa forma, gerando benefícios metabólicos ao mesmo⁷. Ensaio realizado em indivíduos com obesidade têm demonstrado importantes resultados em recuperar a homeostase de vias metabólicas⁸.

O presente estudo investiga a suplementação de prebióticos e simbióticos em pacientes submetidos a um tipo de cirurgia bariátrica, a derivação gástrica em Y de *Roux*. A suplementação inicia 30 dias após a cirurgia, mantendo-se por 15 dias, sendo possível avaliar as alterações metabólicas, tanto do efeito do procedimento cirúrgico, como da intervenção nos desfechos estudados, buscando uma melhor compreensão da influência de moduladores da microbiota intestinal nesses momentos.

Métodos

Desenho e participantes do estudo

Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo cego, realizado no período de outubro de 2013 a novembro de 2014 no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis, onde foram avaliados 13 indivíduos submetidos à DGYR. O método de amostragem foi não probabilística por conveniência. Os critérios de inclusão foram: indivíduos de ambos os sexos com idade entre 19 e 60 anos, índice de massa corporal (IMC) $>40\text{kg/m}^2$ ou $>35\text{kg/m}^2$

com pelo menos uma comorbidade, insucesso no tratamento clínico e submeter-se a cirurgia bariátrica pela técnica *Y* de *Roux*. Critérios de exclusão: limitações intelectuais significativas sem suporte familiar adequado; quadro de transtorno psiquiátrico não controlado; dependência alcoólica e/ou de drogas ilícitas; tabagismo; uso de fármacos anti-inflamatórios e/ou antibióticos nos últimos 3 meses; apresentar intolerância a prebióticos e/ou probióticos e/ou simbióticos; uso de prebiótico e/ou probiótico e/ou simbiótico nos últimos 3 meses.

Todos os participantes receberam a mesma educação interdisciplinar (informação e esclarecimento) sobre os riscos e mudanças nos hábitos inerentes a uma grande cirurgia no trato digestório e a necessidade de mudanças pós-operatórias no estilo de vida. Todos também receberam as mesmas orientações nutricionais com evolução das dietas após a cirurgia.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, que está em conformidade com a Declaração Médica Mundial de Helsinki⁹, sob o protocolo número 245.650/2013. Os participantes foram convidados a participar e os interessados assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este ensaio foi registrado na Plataforma Clinical Trials sob o número de identificação NCT02158676.

Momentos e grupos de intervenção

O estudo teve dois momentos experimentais para os indivíduos participantes: M1 momento após trinta dias de cirurgia e início da suplementação com prebiótico, simbiótico ou placebo; e M2 – momento após quarenta e cinco

dias de cirurgia e quinze dias após o início da suplementação com prebiótico, simbiótico ou placebo.

Os participantes foram orientados a consumir seis gramas de placebo (maltodextrina) ou seis gramas de prebiótico (fruto-oligossacarídeo (FOS) – FiberFOS®, Invictus Farmanutrição, Brasil) ou seis gramas de simbiótico (FOS, 1×10^9 Lactobacillus paracasei LPC-37, 1×10^9 Lactobacillus rhamnosus HN001, 1×10^9 Lactobacillus acidophilus NCFM e 1×10^9 Bifidobacterium lactis HN019 – LactoFOS®, Invictus Farmanutrição, Brasil) por dia durante 15 dias, misturando o conteúdo em 100 mL de água até completa diluição, em jejum. A inclusão dos indivíduos nas análises foi somente efetuada se o mesmo ingeriu no mínimo 14 dos 15 suplementos diários oferecidos. O controle da ingestão foi realizada através de registro em formulário específico fornecido pelos pesquisadores.

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente nos grupos de tratamento por meio de uma lista de randomização gerada pelo programa *Research Randomizer*® (www.randomizer.org), consistindo em blocos permutados de forma aleatória com três indivíduos cada.

Os participantes do estudo e os pesquisadores foram cegados, em relação ao consumo e a distribuição da suplementação, respectivamente. Os suplementos e o placebo foram pré-embalados pelo fornecedor com os códigos de randomização, sendo idênticos em aparência física, sabor e cor.

Técnica cirúrgica

Todas as cirurgias foram realizadas envolvendo os seguintes componentes: (i) a criação de uma bolsa gástrica com capacidade aproximada de

30 mL, que foi separada do estômago distal (remanescente gástrico); (ii) a secção do jejunum proximal a 50 cm do ligamento de Treitz; (iii) anastomose do jejunum previamente seccionado à bolsa gástrica (anastomose gastrojejunal); (iv) anastomose da alça biliar, composta pelo estômago, duodeno e a parte proximal do jejunum remanescentes, ao jejunum distal, formando uma alça alimentar com 120 cm de extensão.

Desfechos

Os desfechos primários foram avaliações de insulinemia e glicemia de jejum, índice HOMA2-IR e perfil lipídico dos indivíduos após a suplementação (intervenção entre o momento M2 e M3). O perfil lipídico será analisado através das concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides. Os desfechos secundários foram avaliações de insulinemia e glicemia de jejum, índice HOMA2-IR e perfil lipídico dos indivíduos após a cirurgia até o momento da suplementação (entre os momentos M1 e M2), assim como as avaliações do peso e índice de massa corporal entre todos os momentos.

Coleta e preparo de amostras

Cerca de 20 mL de sangue venoso periférico foi coletado de todos os participantes do estudo, após jejum noturno de 12 horas, por profissional capacitado de acordo com técnica padronizada (WHO, 2010) na região cubital do antebraço, utilizando um tubo contendo heparina e um tubo contendo gel

separador. As amostras foram centrifugadas no próprio tubo de coleta a 4000 rpm por 7 minutos a uma temperatura de 4°C para separação do plasma.

Determinação da glicemia de jejum

A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático, de acordo com as instruções do fabricante (Dimension RxL Max® - Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE, U.S.A.). Os valores serão expressos em mg/dL. Limite mínimo de detecção: 1 mg/dL.

Determinação da insulinemia de jejum

A insulina foi determinada pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, utilizado o kit Immulite 2000 systems® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA). Os valores de insulina foram expressos em $\mu\text{IU/mL}$. Limite mínimo de detecção: 2 $\mu\text{IU/mL}$.

Cálculo do HOMA-IR2

O índice HOMA2-IR foi calculado com valores de glicemia e insulina de jejum, utilizando o programa HOMA2 Calculator v.2.2.3© (Diabetes Trials Unit, University of Oxford).

Determinação do colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos e estimação do LDL-colesterol

O colesterol total, HDL-c e triglicerídeos foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, kit cartucho Flex® Reagent CHOL, AHDL e TGL, respectivamente, de acordo com as instruções do fabricante (Dimension RxL Max® - Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE, U.S.A.). O LDL-colesterol foi estimado utilizando a equação de Friedewald ($\text{LDL-c} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-c} - \text{Triglicerídeos}/5$)¹¹, Os valores foram expressos em mg/dL.

Peso corpóreo e IMC

O peso foi mensurado utilizando uma balança mecânica (Filizola®, Indústrias Filizola S/A, São Paulo, SP, Brasil), com capacidade de 150 kg e precisão de 100 g. Os indivíduos foram pesados com o mínimo de indumentária, descalços, na posição ereta no centro da plataforma da balança e com os braços soltos ao longo do tronco (WHO, 1995). A estatura foi medida por estadiômetro acoplado à plataforma com capacidade de 2,00 m e precisão de 1,0 cm. (WHO, 1995).

Tratamento e análise estatística dos dados

Os dados foram organizados e registrados com dupla entrada em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2010®. A análise estatística foi realizada no programa estatístico Stata® (StataCorp, Texas, EUA), versão 11.0. As variáveis contínuas foram apresentadas em duas medidas por grupo: média e

desvio padrão se a distribuição for simétrica, ou mediana e intervalo interquartil se for assimétrica. Para variáveis contínuas, as comparações entre os grupos (controle e suplementados) foram realizadas utilizando análise de variância (ANOVA) e o Teste de Kruskal Wallis conforme a normalidade dos dados. Para comparação intragrupo foi utilizado o Teste T pareado ou o Teste de Wilcoxon para dados pareados conforme distribuição das variáveis. Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Durante dois períodos de coleta entre outubro de 2013 a abril de 2014 e entre agosto e Novembro de 2014, 33 indivíduos realizaram a DGYR. Foram excluídos 10 participantes do estudo na avaliação para elegibilidade, dos quais 7 tinham uso recente de antibióticos, 2 recusaram-se a participar e 1 por hábito tabagista. Desta forma 23 indivíduos foram alocados para os grupos de intervenção com 10 perdas consequentes durante o período de suplementação, sendo essas, 3 devido ao uso de antibiótico após a cirurgia, 3 por perdas logísticas na coleta das amostras de sangue e 4 desistiram da pesquisa. Por fim, 13 indivíduos foram avaliados (Figura 1).

Características dos participantes do estudo

As características iniciais dos participantes, referentes ao momento pré-cirúrgico, estão apresentadas na tabela 1. Não houve diferença na idade e peso dos indivíduos entre os grupos de estudo, sendo a maioria do sexo feminino com somente um indivíduo do sexo masculino analisado. Todos os participantes

apresentaram pelo menos uma comorbidade prévia à cirurgia, apresentadas juntamente com medicamentos utilizados na tabela 1. Nenhum efeito adverso foi relatado em relação ao consumo de maltodextrina no grupo placebo, enquanto 1 indivíduo relatou aumento de gases durante os primeiros dias de suplementação e que não ocasionou na desistência do estudo. Os indivíduos analisados completaram no mínimo 14 dos 15 dias de suplementação.

Os participantes relataram ter seguido a dieta prescrita durante o período de suplementação (800 kcal/dia, com redução equilibrada de todos os macronutrientes e não consumir bebidas alcoólicas, bebidas gaseificadas e açúcar) e não apresentaram intercorrências relacionadas ao consumo dietético. Após a cirurgia, um padrão de medicamentos e suplementos foi utilizado em todos os participantes, sendo esse a administração de omeprazol (40 mg por dia via oral) e suplemento vitamínico e mineral, assim como a suplementação injetável de vitamina B12(5000 µg) em apenas um participante. A utilização de todos os medicamentos para comorbidades apresentados na tabela 1 foram retirados após a DGYR, com exceção da administração de 1 hipolipemiante em 1 indivíduo do grupo 1.

Glicemia de jejum, insulinemia de jejum e HOMA-IR2

Os valores de glicemia de jejum, insulinemia de jejum e HOMA-IR2 não mostraram diferença tanto nas análises entre os grupos quanto intragrupo (Tabela 2). Os valores das médias das diferenças de médias de glicemia foram de -2,4 mg/dL (IC 95% -9,1; 4,3) no grupo placebo, 3,5 mg/dL (IC 95% -8,8; 15,8) no grupo prebiótico e de -6,5 mg/dL (IC 95% -30,4; 17,4) no grupo simbiótico. Os valores das médias das diferenças de médias de insulinemia

foram de -1,6 μ IU/mL (IC 95% -12,5; 9,2) no grupo placebo, 2,5 μ IU/mL (IC 95% -10,1; 5,1) no grupo prebiótico e de -2,2 μ IU/mL (IC 95% -6,7; 2,3) no grupo simbiótico. Os valores absolutos de glicemia e insulinemia de jejum, assim como as diferenças de médias apresentaram grande dispersão entre os grupos, não apontando nenhuma tendência ou padrão de resultados (Figura 2).

Perfil lipídico

As concentrações de CT, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos de jejum não tiveram diferença significativa entre os grupos. Já nas análises intragrupo, houve uma redução significativa do colesterol total no grupo suplementado com placebo ($p=0,0052$), assim como uma tendência de redução nas concentrações de LDL-c ($p=0,010$) e de TG ($p=0,0652$) no mesmo grupo.

Os valores das médias das diferenças de médias de CT foram de -26,6 mg/dL (IC 95% -40,0; -13,3) no grupo placebo, -3,3 mg/dL (IC 95% -30,8; 24,3) no grupo prebiótico e de 6,3 mg/dL (IC 95% -13,0; 25,5) no grupo simbiótico. Os valores das médias das diferenças de médias de LDL-c foram de -16,0 mg/dL (IC 95% -25,7; -6,3) no grupo placebo, -10,0 mg/dL (IC 95% -41,8; 21,8) no grupo prebiótico e de 4,5 mg/dL (IC 95% -10,6; 19,6) no grupo simbiótico. Os valores das médias das diferenças de médias de triglicerídeos foram de -23,4 mg/dL (IC 95% -49,2; 2,4) no grupo placebo, 8,25 mg/dL (IC 95% -55,1; 72,2) no grupo prebiótico e de -3,0 mg/dL (IC 95% -27,3; 21,3) no grupo simbiótico.

Nos grupos suplementados com prebiótico e simbiótico não houve diferença significativa nos parâmetros do perfil lipídico nas análises intragrupo. No grupo suplementado com prebiótico, três indivíduos apresentaram reduções

em valores absolutos nas concentrações de CT, LDL-c e triglicerídeos, porém o outro indivíduo do grupo apresentou aumento nesses três parâmetros (Figura 2).

Desfechos secundários

Todos os parâmetros metabólicos não apresentaram diferença significativa entre os grupos no momento pré-cirúrgico. Entre o momento pré-cirúrgico e o início da suplementação, houve uma redução significativa no colesterol total ($p=0,008$), LDL-c ($p=0,009$) e triglicerídeos ($p=0,014$) no grupo placebo (teste T pareado), enquanto as análises intragrupo nos outros parâmetros, assim como as análises de todos os parâmetros nos grupos suplementados com simbiótico e prebióticos não apresentaram diferenças significativas. O peso corpóreo e o IMC não apresentaram diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos momentos.

Discussão

Os resultados obtidos nesse ensaio indicam que a intervenção, nesse momento pós-cirúrgico, aponta uma ausência de efeito nos parâmetros metabólicos dos indivíduos. As importantes mudanças no perfil lipídico e glicêmico que ocorrem após a cirurgia não foram alteradas através da suplementação de prebiótico e simbiótico no modelo adotado nesse ensaio clínico.

As melhoras nesses parâmetros obtidos por pesquisas com intervenções similares realizadas em indivíduos com obesidade apresentam importantes diferenças no desenho do estudo, sendo a principal, a situação cirúrgica do

presente modelo. A ausência de efeito ainda pode ser atribuída às características particulares do paciente pré-cirúrgico bariátrico, ao tipo de suplemento utilizado, assim como o tempo e a dose de intervenção.

A derivação gástrica em Y de ROUX, técnica cirúrgica realizada em todos os pacientes do estudo, implica em profundas mudanças anatômicas e fisiológicas no trato gastrointestinal do indivíduo⁶. Essas alterações, ao lado da importante mudança na ingestão alimentar do paciente após a cirurgia, provocam mudanças na microbiota residente devido a esse distinto nicho ecológico criado no intestino e estômago¹¹. Essas individualidades no trato gastrointestinal podem alterar e/ou impedir a ação da intervenção do presente estudo, considerando que os potenciais efeitos benéficos de prebióticos e simbióticos possam depender de uma anatomia gastrointestinal mais preservada.

As alterações da microbiota no trato gastrointestinal após a DGYR já foram demonstradas no estômago, na parte proximal do jejuno e também em amostras fecais, refletindo principalmente a microbiota do cólon. Em relação à parte superior do trato gastrointestinal, o procedimento cirúrgico cria uma alça cega incluindo as partes derivadas da porção gástrica e da alça biliopancreática, criando um potencial foco de supercrescimento bacteriano na área de estase (sem fluxo alimentar) e também nas partes mais próximas das outras alças. Machado et al.¹², apresentam dois estudos de caso de supercrescimento bacteriano associados a deficiências nutricionais, no qual o tratamento com antibióticos cessou o foco de supercrescimento bacteriano evidenciado por teste de hidrogênio no ar expirado. Outro estudo avançou mostrando a associação do supercrescimento bacteriano no jejuno proximal com a deficiência de tiamina. Um grupo de 15 pacientes submetidos à DGYR, com deficiência de difosfato de tiamina e supercrescimento bacteriano (apontado por teste de hidrogênio no ar

expirado), foram suplementados com tiamina por 2 meses (200mg/dia) sem sucesso em melhorar as concentrações séricas dessa vitamina. Desse grupo, nove pacientes receberam uma nova suplementação de tiamina concomitante a antibioticoterapia, resultando na normalização na concentração de tiamina dos nove indivíduos¹³.

Em relação à parte inferior do trato gastrointestinal, apesar do procedimento cirúrgico não provocar mudanças anatômicas diretas, estudos também demonstram mudanças nas populações bacterianas através de amostras fecais de indivíduos após a DGYR. Ainda são poucos os estudos que avaliaram a microbiota intestinal após cirurgias bariátricas, fato que ocorre devido à dificuldade de obter amostras biológicas desses pacientes, que tem uma importante redução do número de evacuações semanais nas primeiras semanas após as cirurgias, além da inviabilidade de amostras através de biopsias, procedimento mais invasivo e que se torna ainda mais complexo por poder envolver a recuperação pós-cirúrgica do paciente. Furet et al.¹¹, avaliou três momentos, pré-cirúrgico (RYGB), 3 e 6 meses após a cirurgia e encontrou quatro principais achados: a relação de *Bacteroides/Prevotella* reduzida nos obesos nos momentos pré-cirúrgicos e 3 meses após a cirurgia; concentração de *Escherichia coli* elevada três meses após a cirurgia; bactérias produtoras de ácido lático e o gênero *Bifidobacterium* reduzidos três meses após a RYGB. Zhang et al.¹⁴, verificaram uma redução do filo *Firmicutes* e um aumento da classe *Gammaproteobacteria*, pertencente ao filo *Proteobacteria*. Encontrando resultados semelhantes, um estudo realizado com seis indivíduos com DM2, Graessler et al.¹⁵ avaliaram mudanças na composição da microbiota intestinal antes e após três meses de RYGB. Em relação à composição geral da microbiota, houve aumento da riqueza bacteriana após a RYGB, com redução dos filos

Bacteroidetes e *Firmicutes* e aumento do filo *Proteobacteria*. As alterações dos filios *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* também foram similares em um estudo em modelo animal¹⁶. Outro estudo, na França, analisando a microbiota de 30 indivíduos nos momentos pré-cirúrgico, 3 e 6 meses após cirurgia, também encontraram aumento na riqueza bacteriana e do filo *Proteobacteria*¹⁷.

O achado comum do aumento do filo *Proteobacteria* pode ser influenciado por dois fatores. O primeiro é a alteração no fluxo dos ácidos biliares, com possível aumento de sua concentração em relação a quantidade de bolo alimentar na parte inferior do trato gastrointestinal, podendo criar um nicho mais favorável a grupos bacterianos mais tolerantes a bile. Essa relação do filo *Proteobacteria* com o fluxo biliar foi demonstrado em outro modelo, no qual David et al.¹⁸, em uma intervenção dietética de uma dieta baseada em proteínas animais e outra baseada somente em vegetais, apontou um rápido aumento do gênero *Bilophila*, principalmente da espécie *Bilophila wadsworthia*, na dieta com proteínas animais associado a um aumento dos ácidos biliares fecais nesse mesmo grupo. Outros dois estudos demonstram a associação desse filo com disfunções biliares e DGYR¹⁹⁻²⁰. A concentração de ácidos biliares séricos é maior em humanos que já tenham feito a DGYR em comparação a controles com sobrepeso e obesidade¹⁹. Ainda em pacientes com cálculos biliares de colesterol, o filo *Proteobacteria* apresenta-se em maior quantidade do que em controles²⁰.

Já o segundo fator é relacionado as mudanças na oferta de oxigênio entre os segmentos do trato gastrointestinal relacionados as derivações e secções do processo cirúrgico. O jejuno distal, mais próximo do início do tubo digestivo pode alterar a disponibilidade de oxigênio transformando o nicho bacteriano até o intestino grosso, possivelmente favorecendo bactérias anaeróbicas facultativas, mais comum no filo *Proteobacteria*, ainda mais predominante na

classe *Gammaproteobacteria*²¹. Isso também explicaria a diminuição de *Bifidobacterium* devido ao sua característica anaeróbica restrita²². Vale ressaltar que essa mudança de oferta de oxigênio concomitante as alterações de bactérias que colonizam o trato gastrointestinal do hospedeiro devem estar presentes até o cólon para explicar tal postulação, devido ao fato que amostras fecais refletem principalmente a microbiota do cólon e também por esse possuir uma concentração muito maior de bactérias do que os segmentos anteriores do tubo digestivo. A concentração bacteriana no jejuno normalmente é próxima de 10^4 células/grama e o supercrescimento bacteriano nesse segmento é geralmente caracterizado por uma concentração de 10^{5-6} células/grama, ainda muito inferior as 10^{12-13} células/grama do cólon²³.

O simbiótico utilizado na presente intervenção continha 4 cepas de bactérias, *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus acidophilus* NCFM e *Bifidobacterium lactis* HN019, sendo que efeitos benéficos desses probióticos têm sido apontados a nível de espécie e cepa, principalmente no perfil lipídico de indivíduos hipercolesterolêmicos e com sobrepeso e obesidade. Anderson e Gilliland²⁴ demonstraram um efeito redutor no colesterol total de indivíduos hipercolesterolêmicos. Resultados similares foram encontrados por Ataie-Jafari et al.²⁵, no qual ocorreu uma redução no colesterol total de indivíduos com sobrepeso e hipercolesterolemia após o consumo de iogurte contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*, mesma intervenção utilizada por Etjahed et al.²⁶ em indivíduos com sobrepeso e DM2, no qual o consumo de iogurte com essas espécies reduziu as concentrações de colesterol total e LDL-c em relação ao iogurte convencional. Ainda outro estudo evidenciou que a combinação de *Lactobacillus acidophilus* e FOS adicionada a um leite fermentado reduziu as concentrações de colesterol

total e LDL-c em uma amostra normocolesterolêmica só composta por homens após 3 semanas de intervenção²⁷. Já um efeito cepa-específico do consumo de *Lactobacillus acidophilus* NCFM, cepa utilizada no presente estudo, foi o efeito preservador da sensibilidade à insulina após o consumo desse probiótico em homens com DM2 e sobrepeso que foram submetidos a um desafio de LPS de *Escherichia coli*, diferente do grupo que consumiu placebo e apresentou diminuição da sensibilidade à insulina após clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico²⁸. Em contraste, o presente estudo não apresentou mudanças no perfil lipídico e glicêmico dos participantes com a suplementação do simbiótico com tais espécies e cepas. Além das condições supracitadas de alteração na oferta de oxigênio e o aumento do filo *Proteobacteria*, que causa uma competição direta por sítios de colonização, a mudança no pH intestinal pode desfavorecer especificamente os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* devido as suas características acidúricas de melhor proliferação entre pH de 5,5 a 6,0 e 6,0 a 7,0, respectivamente²². A DYGR promove uma diminuição da secreção de ácido clorídrico³⁰, que aliada à utilização protocolar de inibidores de bomba de próton nesses momentos pós-cirúrgicos em todos pacientes do presente do estudo pode aumentar o pH³¹ e dificultar a colonização das cepas utilizadas no presente estudo e diminuir as concentrações desses gêneros como já observado em outros estudos¹¹.

A diversidade e a quantidade de bactérias que colonizam o intestino dos seres humanos dependem diretamente do tipo e da quantidade da ingestão alimentar³². A DGYR incide em profundas mudanças nos hábitos alimentares, envolvendo alterações no número de refeições, volume e consistência dos alimentos³³, no qual o período até o fim da suplementação do presente estudo, os indivíduos não conseguem consumir mais de 800 kcal por dia ou ingerir mais

de 100 ml por refeição. Entretanto as mudanças na microbiota intestinal de indivíduos que perdem peso (alterações nos filos *Bacteroides* e *Firmicutes*)³⁴ são distintas das mudanças após a cirurgia bariátrica. Além disso, a progressão da dieta após a cirurgia bariátrica envolve poucas quantidades de fibras³³, principal componente nutricional modulador da microbiota intestinal. Esse cenário de pouca oferta de nutrientes e principalmente de fibras para as populações bacterianas pode ser um alvo terapêutico para suplementação de prebióticos, porém, não foi o que foi encontrado no presente estudo com a oferta de FOS nos dois grupos suplementados. O próprio conceito de prebiótico já sofreu certas mudanças do que diz respeito à seletividade do crescimento de bactérias³⁵, em que no contexto cirúrgico presente, considerando as alterações supracitadas que a DYGR implica no trato gastrointestinal, torna-se ainda mais difícil postular se houve um aumento na quantidade ou atividade de um filo bacteriano sem a análise da microbiota desses indivíduos.

Outra característica especial dos pacientes do presente estudo é a sua trajetória até a cirurgia. Os participantes tiveram suas operações realizadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, em que o protocolo de acompanhamento multiprofissional de no mínimo dois anos é aplicado. Esse incluí um nutricionista que ao longo desses dois anos orienta o paciente sob uma dieta hipocalórica de 1200 kcal, que em conjunto aos medicamentos ajuda a controlar o perfil metabólico desses indivíduos, o que é conferido nas características iniciais dos participantes dos quais apenas dois, de um total de 13 indivíduos (15,4%), apresentaram concentrações de colesterol total > 240 mg/dL, dois apresentaram LDL-c > 160 mg/dL, dois apresentaram triglicerídeos > 200 mg/dL e também somente 2 indivíduos apresentaram glicemia de jejum acima

de > 126 mg/dL. Esse pode ter sido mais um fator que contribuiu para a ausência de efeito da intervenção nesses parâmetros.

Em relação ao tempo e a dose da intervenção, algumas considerações podem ser feitas: 1) o ineditismo do presente estudo torna impossível uma comparação direta, sendo que o único outro ensaio com suplementação de prebióticos, probióticos ou simbióticos em humanos após cirurgia bariátrica não analisou os mesmos desfechos³⁶; 2) Uma meta-análise agrupou os resultados de ensaios que suplementaram prebióticos e simbióticos em indivíduos com sobrepeso e obesidade, encontrando efeitos benéficos da suplementação de prebióticos sobre as concentrações de colesterol total e LDL-c nas análises gerais e nas concentrações de HDL-c e triglicerídeos em uma sub-análise em indivíduos também diabéticos, assim como a suplementação de simbióticos apontou melhoras na insulina de jejum e nas concentrações de triglicerídeos⁸. As doses de prebióticos desses estudos variaram entre 1,08 e 21g, enquanto a dose dos probióticos contidos nos simbióticos foi de 10^8 - 10^9 UFC, entretanto, analisando os estudos individualmente, não ocorreu uma resposta linear dos resultados benéficos obtidos em relação à dose. Seis estudos que individualmente mostraram melhoras metabólicas utilizaram doses entre 1,08 e 10g de prebióticos³⁷⁻⁴², enquanto sete estudos que individualmente não mostraram melhoras metabólicas significativas utilizaram doses entre 2 e 21g⁴³⁻⁴⁹. Já em relação ao tempo do tratamento, no qual os mesmos seis estudos que apresentaram efeitos benéficos tiveram entre 60 e 198 dias de intervenção, enquanto os outros sete estudos variaram entre 28 e 90 dias, apontando que a manutenção da suplementação por mais tempo pode potencializar os efeitos em indivíduos com sobrepeso e obesidade; e 3) em contraste, os estudos supracitados que utilizaram como intervenção as mesmas espécies probióticas

do presente estudos tiveram resultados com tempos mais curtos de 2 a 6 semanas de tratamento, porém em indivíduos com características diferentes e mais descompensados metabolicamente²⁴⁻²⁷.

Assim, essa discrepância dos resultados em relação à dose/tempo de intervenção torna difícil postular se o aumento dos mesmos poderia interferir no presente estudo. Entretanto, a dose de 6g de FOS utilizada no prebióticos e no simbiótico é mais próxima às pesquisas citadas do que o tempo de tratamento de 15 dias do presente estudo. Apesar da microbiota intestinal poder ser modulada rapidamente pela dieta¹⁸ e suplementos⁵⁰⁻⁵¹, os desfechos metabólicos analisados talvez precisem de uma intervenção mais robusta, principalmente no que concerne ao tempo do tratamento, para terem mudanças significativas.

Durante o período de suplementação houve mudança significativa intragrupo nas concentrações de colesterol total no grupo placebo ($p < 0,05$), assim como uma tendência a redução nas concentrações de LDL-c ($p = 0,100$) e triglicerídeos ($p = 0,065$). Esses mesmos desfechos foram os únicos que também apresentaram uma redução significativa entre o momento pré-cirúrgico e o início da suplementação (valores de p de 0,008, 0,009 e 0,014 para colesterol total, LDL-c e triglicerídeos, respectivamente) e, igualmente, essa diferença foi evidenciada somente no grupo placebo, ressaltando a ausência de efeitos dos grupos suplementados, sugerindo o efeito da cirurgia na melhora desses parâmetros, curso natural dos efeitos pós-cirúrgicos.

Além do pequeno número amostral, a falta da avaliação da microbiota é o principal elemento que poderia responder algumas questões discutidas no presente estudo. Nenhum estudo até agora demonstrou as diferenças na microbiota humana após suplementação de prebióticos, probióticos ou simbióticos no momento pós-cirúrgico bariátrico, no qual se apresenta como um

dato importante para compreensão dos efeitos cirúrgicos e das possibilidades terapêuticas nessa condição. A falta do controle da ingestão alimentar dos participantes é mais um ponto limitante da pesquisa, devido ao fato que cada participante pode obter diferentes valores diários de energia e nutrientes através da dieta. Entretanto, pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux possuem restrições dietéticas específicas já discutidas acima, principalmente nas primeiras etapas pós-cirúrgicas, tornando a ingestão alimentar mais homogênea nos grupos.

A condição pós-cirúrgica bariátrica apresenta-se como um novo desafio, mediante os inúmeros fatores que alteram o trato gastrointestinal, de buscar como intervir para proporcionar benefícios para os pacientes no que concerne ao momento ideal da suplementação, o tempo do tratamento, assim como o tipo e a dose do modulador da microbiota a ser utilizado. O presente estudo não mostra efeitos significativos nos parâmetros metabólicos dos indivíduos submetidos à DGYR após suplementação por 15 dias de prebióticos ou simbióticos iniciada 30 dias após a cirurgia.

Agradecimentos

Os autores agradecem o Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida ao primeiro autor, a equipe do Serviço de Análises Clínicas do HU/UFSC pelo auxílio nas determinações laboratoriais, a empresa Invictus® FarmaNutrição pela doação dos suplementos e aos pacientes por aceitarem a participar da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Olshansky, SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J et al.. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352:1138–1145.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. (Technical report no 894) WHO, Geneva; 2000.
3. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al.. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-256.
4. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al.. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation*. 2014; 129: S102–S138.
5. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 130(2): 202-12.
6. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, et al.. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Reviews* 2011; 12: 257-272.

7. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al.. World Gastroenterology Organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 468–481.
8. Beserra BTS, Fernandes R, Rosario VA, 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. *Clin Nutr* (in press).
9. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964; 2:177.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
11. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al.. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diab* 2010; 59: 3049–3057.
12. Machado JDC, Campos CS, Silva CLD, Suen VMM, Nonino-Borges CM, Santos JED, et al.. Intestinal Bacterial Overgrowth After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Sur* 2008; 18: 139-143.

13. Lakhania SV, Shaha HN, Alexander K, Finellic FC, Kirkpatrickc JR, Koch TR.

Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. *Nutr Res* 2008;28(5):293-8.

14. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al.. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(7): 2365–2370.

15. Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong ML, et al.. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters.

Pharmacogenomics J 2013; 13(6): 514-22.

16. Li JV, Reshat R, Wu Q, Ashrafian H, Bueter M, Roux CWL, et al.. Experimental Bariatric Surgery in Rats Generates a Cytotoxic Chemical Environment in the Gut Contents. *Front Microbiol* 2011; 2: 183.

17. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al.. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(1): 16-24.

18. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nat* 2014; 505: 559-63.
19. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obes* 2009; 17(9): 1671-7.
20. Wu T, Zhang Z, Liu B, Hou D, Liang Y, Zhang J, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics* 2013; 14: 669.
21. Williams KP, Gillespie JJ, Sobral BWS, Nordberg EK, Snyder EE, Shalloom JM, et al. Phylogeny of Gammaproteobacteria. *J Bacteriol* 2010; 192(9): 2305–2314.
22. Shah, N. Functional cultures and health benefits. *Int Dairy J* 2007; 17(11): 1262–1277.
23. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90(3):859-904.
24. Anderson JW, Gilliland SE. Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Nutr* 1999; 18(1): 43-50.

25. Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi Majd H, Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann Nutr Metab* 2009; 54(1):22-7.
26. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, et al.. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2001; 94: 3288–3294
27. Schaafsma G, Meuling WJA, Van Dokkum W, Bouley C. Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 436-440.
28. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, et al.. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104(12): 1831-8.
29. Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-Andre M, Hakansson J, Gustafsson J, et al.. Decreased Fat Storage by *Lactobacillus Paracasei* Is Associated with Increased Levels of Angiopoietin-Like 4 Protein (ANGPTL4). *Br J Nutr* 2010; 104: 1831–1838.

30. Melissas J, Kampitakis E, Schoretsanitis G, Mouzas J, Kouroumalis E, Tsiftsis DD.

Does Reduction in Gastric Acid Secretion in Bariatric Surgery Increase Diet-Induced. *Obes Surg* 2002; 12(3): 399-403.

31. Ward EK, Schuster DP, Stowers KH, Royse AK, Ir D, Robertson CE, et al.. The Effect of PPI Use on Human Gut Microbiota and Weight Loss in Patients Undergoing Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2014; 12: 236-240.

32. Cotillard A, Sean PK, Ling CK, Edi P, Nicolas P, Le Chatelier E, et al.. Dietary intervention impact on gut microbialgene richness. *Nat* 2013; 500(7464): 585-8.

33. Elrazek AE, Elbanna AE, Bilasy SE. Medical management of patients after bariatric surgery: Principles and guidelines. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6(11): 220-8.

34. Remely M, Tesar I, Hippe B, Gnauer S, Rust P, Haslberger AG. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef Microbes* 2015; 6(4): 431-9

35. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(5): 303-310.

36. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, et al. Probiotics Improve Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Prospective Randomized Trial. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(7): 1198-204.
37. Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Asgharijafarabadi M.. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic status and lipid profile in women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Health Promot Perspect* 2013; 3(1):55-63.
38. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A et al.. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr* 2009; 28: 182–187.
39. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of trans galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J Nutr.* 2013; 143: 324–331.
40. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R et al.. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 545–553.
41. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmailzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients:

a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014; 33: 198–203.

42. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Sharafkhan R, Hekmatdoost A, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 535–542.

43. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 29.

44. Tovar AR, Caamano Mdel C, Garcia-Padilla S, García OP, Duarte MA, Rosado JL, et al. The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: a randomized clinical trial in obese Mexican women. *Nutr J* 2012; 11: 44.

45. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1751–1759.

46. Luo J, Van Yperselle M, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FR., Slama G, et al. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal

hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000; 130: 1572–1577.

47. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013; 62: 1112–1121.

48. de Luis DA, de la Fuente B, Izaola O, Aller R, Gutiérrez S, Morillo M, et al. Double blind randomized clinical trial controlled by placebo with a FOS enriched cookie on society and cardiovascular risk factors in obese patients. *Nutr Hosp* 2013; 28: 78–85.

49. Balcazar-Munoz BR, Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in subjects with obesity and dyslipidemia. *Rev Med Chil* 2003; 131: 597–604.

50. Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, Vicaut E, Neut C, Flourié B, et al.

The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-response relation study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1658-64.

51. Bouhnik Y, Simoneau G, Paineau D, Bornet F. The capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria: a dose-response relationship study in healthy humans. *Nutr J* 2006; 5: 8.

Tabela 1 - Características iniciais dos indivíduos analisados (momento pré-cirúrgico). Florianópolis, SC, 2015.

Características	Placebo (n=5)	Prebiótico (n=4)	Simbiótico (n=4)	P
Idade (anos)	40,6 ± 12,0	42,5 ± 6,9	41,2 ± 13,5	0,968
Sexo (Masculino/Feminino)	0/5	1/3	0/4	
Peso (kg)	112,6 ± 4,5	127,3 ± 30,8	122,0 ± 20,3	0,567
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	43,1 ± 3,4	46,6 ± 7,4	44,2 ± 6,3	0,662
Uso prévio de medicações (n)				
Anti-hipertensivos/diuréticos	4	3	3	NA
Hipoglicemiantes orais	1	2	1	NA
Hipolipemiantes	1	1	1	NA
Comorbidades prévias (n)				
Hipertensão arterial sistêmica	4	3	3	NA
Diabetes mellitus tipo 2	1	2	1	NA
Dislipidemia	1	1	1	NA
Esteatose hepática	1	2	1	NA
Gastrite	2	0	1	NA
Parâmetros metabólicos				
Glicemia (mg/dL)	99,8	98,0	100,5	0,991
Insulina µIU/mL	18,0	19,0	13,8	0,410
HOMA2-IR	2,3	2,4	1,8	0,563
CT (mg/dL)	192,6	183,0	147,5	0,403
LDL-c (mg/dL)	145,0	116,3	107,3	0,453
HDL-c (mg/dL)	37,8	46,0	34,3	0,255
Triglicérides (mg/dL)	150,8	158,5	117,5	0,527

Abreviações: HOMA2-IR – Modelo de avaliação de homeostase - Resistência insulínica. CT – Colesterol total. LDL-c – Low density lipoprotein cholesterol. HDL-c – High density lipoprotein cholesterol. P: Valores de teste entre grupos (ANOVA). NA – Não se aplica

Tabela 2 – Parâmetros metabólicos dos indivíduos antes (30 dias após a cirurgia) e após (45 dias após a cirurgia) a suplementação. Florianópolis, SC 2015.

Parâmetros (j-jum)	Placebo (n=5)		Prebiótico (n=4)		Simbiótico (n=4)	
	Antes do tratamento	Após tratamento	Antes do tratamento	Após tratamento	Antes do tratamento	Após tratamento
Glicemia (mg/dL)	98,6 ± 2,7	96,2 ± 6,9	97,8 ± 19,0	101,3 ± 24,8	90,5 ± 11,7	84,0 ± 8,1
Insulina μ U/mL	13,6 ± 3,2	12,5 ± 3,4	19,5 ± 11,9	17,0 ± 8,8	14,3 ± 6,3	12,1 ± 5,0
HOMA2-IR	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,5	2,5 ± 1,5	2,2 ± 1,2	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,6
CT (mg/dL)	171,2 ± 32,9	144,6 ± 26,3	155,5 ± 25,0	152,3 ± 20,7	133,3 ± 35,7	139,5 ± 39,6
LDL-c (mg/dL)	113,6 ± 28,9	97,6 ± 22,6	98,0 ± 28,6	88,0 ± 24,1	86,8 ± 30,6	91,3 ± 35,5
HDL-c (mg/dL)	33,8 ± 4,0	33,6 ± 4,6	38,5 ± 7,3	38,5 ± 6,4	30,0 ± 6,1	31,3 ± 6,2
Triglicérides (mg/dL)	112,4 ± 38,9	89,0 ± 27,7	114,3 ± 38,2	122,5 ± 77,7	117,3 ± 74,4	114,3 ± 63,8

Abreviações: HOMA2-IR – Modelo de avaliação de homeostase - Resistência insulínica. CT – Colesterol total. LDL-c – Low density lipoprotein cholesterol. HDL-c – High density lipoprotein cholesterol. Não foram apresentados diferenças significativas antes e após o tratamento (teste T pareado ou teste de Wilcoxon)

Figura 1 – Fluxograma de alocação dos indivíduos nos grupos

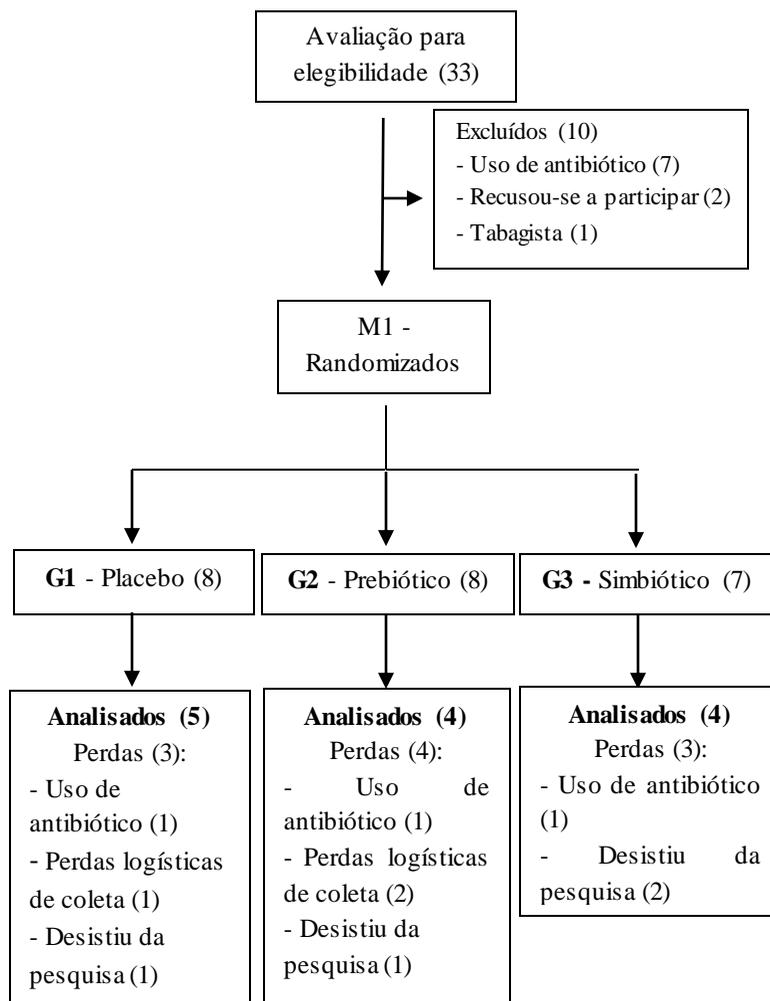
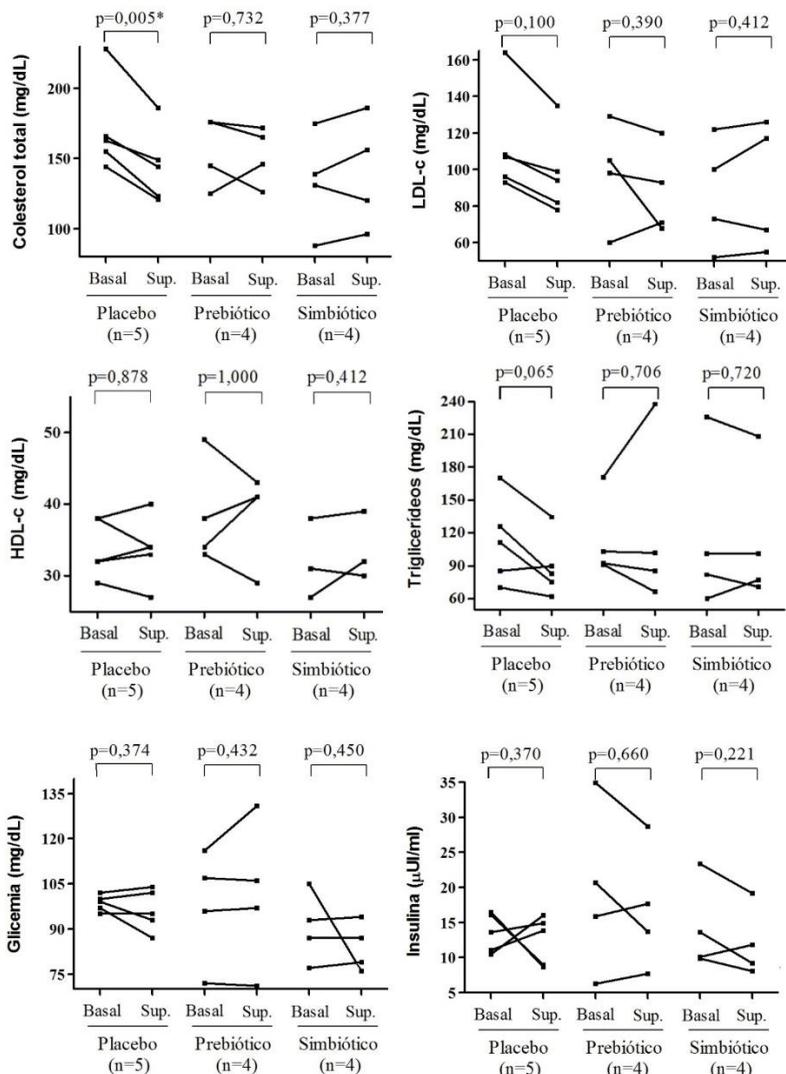


Figura 2 - Parâmetros metabólicos por indivíduo e análise intragrupo antes (30 dias após a cirurgia) e após (45 dias após a cirurgia) a suplementação.



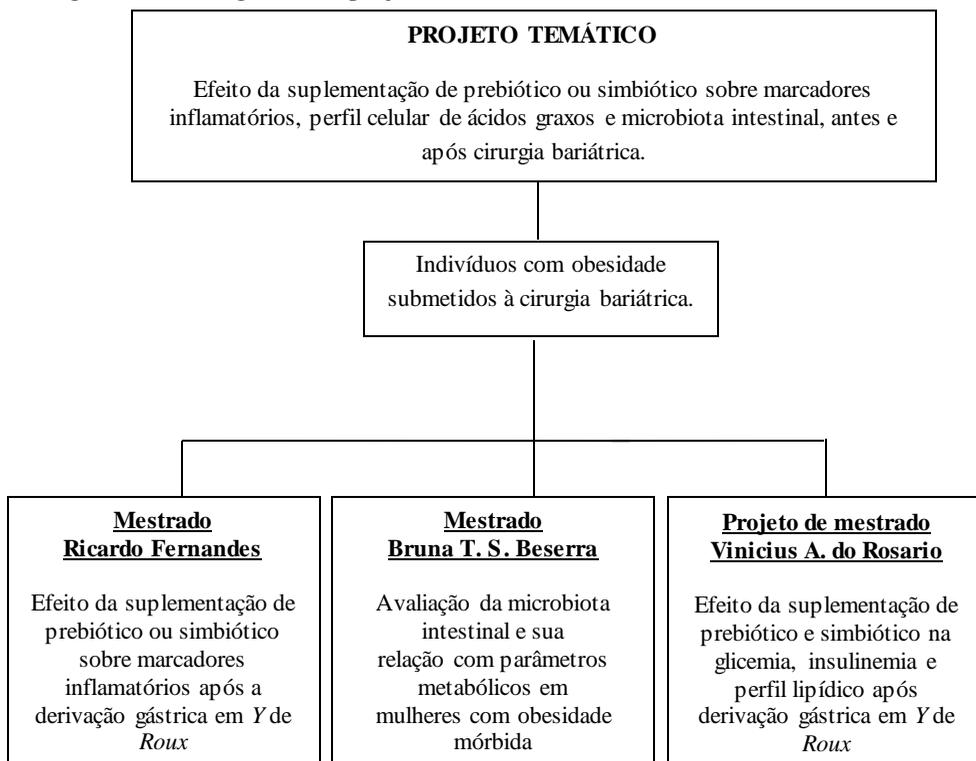
Abreviações: CT – Colesterol total. LDL-c – Low density lipoprotein cholesterol. HDL-c – High density lipoprotein cholesterol

*Diferença significativa intragrupo – Teste T pareado, $P < 0,05$

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente projeto, assim como o projeto da mestranda Bruna Teles Soares Beserra e do mestrando Ricardo Fernandes, todos orientados pelo Prof. Dr. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, fizeram parte de um projeto temático, intitulado: *“Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico sobre marcadores inflamatórios, perfil celular de ácidos graxos e microbiota intestinal, antes e após a cirurgia bariátrica”*, coordenado pelo mesmo professor (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do projeto temático.



Concomitante a execução da pesquisa, foram realizadas produções científicas relacionadas ao tema. Uma revisão sistemática com meta-análise foi publicada por nosso grupo com desfecho e intervenção idêntico ao do presente estudo. Esse manuscrito apresentou resultados de estudos que avaliaram o efeito de prebióticos e simbióticos nos desfechos de perfil lipídico, glicemia e insulinemia de jejum em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Outra revisão sistemática com possível meta-análise está sendo produzida pelo grupo.

Um dos pontos limitantes da presente pesquisa é o tamanho da amostra, no qual contemplou um número menor que a previsão realizada na elaboração do projeto temático. Essa redução no número da amostra é proveniente do número reduzido de procedimentos cirúrgicos realizados no hospital durante os períodos de coleta.

Os resultados obtidos, além de preencher uma lacuna teórica no campo do presente estudo, apontam a necessidade da monitoração de mais alguns parâmetros dos indivíduos para uma melhor compreensão da intervenção. A análise da microbiota intestinal é um importante objeto de estudo na suplementação de moduladores de microbiota. Adicionalmente, para checar se houve efetividade da suplementação, é interessante realizar a análise da microbiota intestinal investigando as próprias cepas utilizadas, verificando se houve colonização das mesmas no hospedeiro. Ainda uma abordagem metagenômica poderia trazer mais detalhes sobre as transformações das populações bacterianas e suas relações metabólicas e imunológicas com o trato gastrointestinal e sistêmicas.

REFERÊNCIAS

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010**. Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2009. 85 p

ALVEHUS, M. et al. Adipose tissue IL-8 is increased in normal weight women after menopause and reduced after gastric bypass surgery in obese women. **Clinical Endocrinology**, v. 77, n. 5, p. 684-690, 2012.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. **Diabetes Care**, v. 37, s. 1, 2014.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. Lipid and Atherosclerosis Guidelines. **Endocrinology Practice**, v. 18, s. 1, 2012.

ASHRAFIAN , H. et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity Reviews**, v. 12, p. 257-272, 2011.

BALCAZAR-MUNOZ, B.R.; MARTINEZ-ABUNDIS, E.; GONZALEZ-ORTIZ, M. Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in subjects with obesity and dyslipidemia. **Revista medica de Chile**, v. 131, p. 597-604, 2003.

BERNARDEAU, M.; GUGUEN, M; VERNOUX, J. P. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 30, p. 487-513, 2006.

BERNARDEAU M, et al. Safety assessment of dairy microorganisms: the Lactobacillus genus. **International Journal of Food Microbiology**, v. 126, n. 3, p. 278-285, 2008.

BESERRA, B. T. S. 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. Disponível em doi: 10.1016/j.clnu.2014.10.004. Acesso em 22 de abril de 2015.

BONSU, N.K.; JOHNSON. C. S.; MCLEOD, K. M. Can dietary fructans lower serum glucose? **Journal of diabetes**, v. 3, n.1, p. 58-66, 2011.

BORRIELLO, S. P. et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, p. 775-780, 2003.

BOUHNİK, Y. et al. Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose-dependently increases fecal bifidobacteria in healthy humans. **The Journal of Nutrition**, v. 129, n. 1, p. 113-116, 1999.

BOUHNİK, Y. et al. The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-response relation study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, n. 6, p. 1658-1664, 2004.

BOUHNİK, Y. et al. The capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria: a dose-response relationship study in healthy humans. **Nutrition Journal**, v.5, n.8, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Glossário Temático Alimentação e Nutrição. Série A. Normas e Manuais Técnicos**. Brasília, DF, Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Agenda nacional de prioridades de pesquisa em saúde**. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília, DF, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2008.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010

BRIGHENTI, F. Dietary fructans and serum triacylglycerols: a meta-analysis of Randomized controlled trials. **The Journal of nutrition**, v. 137, s. 11, p. 2552S-2556S, 2007.

BUCHWALD, H. et al.. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. **The American Journal of Medicine**, v. 122, p. 248-256, 2009.

BUCHWALD, H.; OIEN, D.M. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. **Obesity Surgery**, v. 23, n. 4, p. 427-436, 2013.

CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. The gut microbiome as therapeutic target. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 130, p. 202-212, 2011.

CANI, P. D. et al. Glucose metabolism: Focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. **Diabetes & Metabolism**, 2014. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2014.02.004>.

CANI P. D. et al. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagonlike peptide-1 and ghrelin) in rats. **British Journal of Nutrition**, v.92, p.521-526, 2004.

CANI, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v.56, p.1761–1772, 2007.

CHOW J. C. et al. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 16, p. 689-692, 1999.

COTILLARD A, et al. Dietary intervention impact on gut microbialgene richness. *Nat* 2013; 500. Available online doi:10.1038/nature12480

DEHGHAN, P.; GARGARI, B. P.; ASGHARIJAFARABADI, M. effects of high performance inulin supplementation on glycemic status and lipid profile in women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Health Promotion Perspectives**, v. 3, n. 1, p. 55-63.

DE LUIS, D. A. et al. Double blind randomized clinical trial controlled by placebo with a FOS enriched cookie on satiety and cardiovascular risk factors in obese patients. **Nutricion hospitalaria**, v. 28, n. 1, p. 78-85, 2013.

DELZENNE, N. M. et al. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. **British Journal of Nutrition**, v.93. p.S157-S161, 2005.

DEWULF, E. M. et al.. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. **Gut**, v. 62, p. 1112-1121, 2013.

DIBAISE, J. K. et al.. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo Clinic Proceedings**, v.83, p.460-469, 2008.

DINIZ, M. F. H.; PASSOS, V. M. A.; DINIZ, M. C.; 2010. Bariatric surgery and the gut-brain communication - The state of the art three years later. **Nutrition**, v. 26, p. 925-931, 2010.

FONTANA, L. et al.. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. **British Journal of Nutrition**, v. 109, p. 35-50, 2013.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. WORLD HEALTH ORGANISATION. Guidelines for evaluation of probiotics in food. **Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food**, 2002.

FURET J.P. et al.. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. **Diabetes**, v. 59, p. 3049–3057, 2010.

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129-139, 2010.

GARGARI, B. P. et al.. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. **Diabetes & metabolism journal**, v. 37, n. 2, p. 140-148, 2013.

GENTA S. et al.. Yacon syrup: Beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. **Clinical Nutrition**, v. 28, n. 2, p. 182-187, 2009.

GELONEZE, B. et al.. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 53, n. 2, p. 281-287, 2009.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1995.

GRAESSLER, et al. Lipidomic profiling before and after Roux-en-Y gastric bypass in obese patients with diabetes. **The Pharmacogenomics Journal**, 2013. Disponível em <doi:10.1038/tpj.2013.42>.

GUIMARÃES, D. E. D. et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 549-559, 2007.

GUO, H. et al. Effects of Inulin on the Plasma Lipid Profile of Normolipidemic and Hyperlipidemic Subjects. **Clinical Lipidology**, v. 7, n. 2, p. 215-222, 2012.

HOTAMISLIGIL, G. S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 900-917, 2010.

HUTTENHOWER, C. et al. Human Microbiome Project, C. Structure, Function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature** 2012; 486: 207-214.

HEMPEL, S. et al. Evidence Reports/Technology Assessments: Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. **Agency for Healthcare Research and Quality**, n. 200, 2011.

JENSEN, M. D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. **Circulation**, 2013. Disponível em <10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>

JOHNSON, A.R.; MILNER, J.J.; MAKOWSKI, L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. **Immunological Reviews**, v.249, n.1, p.218-238, 2012.

KAHN, S. E.; HULL, R.L.; UTZSCHNEIDER, K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes, **Nature**, v. 444, n. 14, p. 840–846, 2006.

KALLUS, S. J.; BRANDT, L. J. The intestinal microbiota and obesity. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, n. 1, p. 16-24, 2012.

KELLOW, N. J.; COUGHLAN, M. T.; REID, C. M. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. **British Journal of Nutrition**, p. 1-15, 2013.

KINROSS, J. M. et al. The human gut microbiome: Implications for future health care. **Current Gastroenterology Reports**,; v.10, p.396-403, 2008.

KOLIDA, S.; GIBSON, G.R. Synbiotics in health and disease. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 2, p. 373-393, 2011

KONG, L. C. et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. **American Journal of Clinical Nutrition**, 2012. Disponível em: <doi: 10.3945/ajcn.113.058743>.

LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; O'KEEFE, J. H. Dyslipidemia Intervention in Metabolic Syndrome: Emphasis on Improving Lipids and Clinical Event Reduction. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 341, n. 5, p. 388-393, 2011.

LE CHATELIER, E. N. et al. Richness of human gut microbiota correlates with metabolic markers. **Nature**, v. 500, n. 29, p. 451-546, 2013.

LEE, B. C.; LEE J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. **Biochimica et Biophysica Acta**, 2013. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.017>.

LUO, J et al. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. **The Journal of Nutrition**, v.130, p. 1572-1577, 2000.

LOMAX, A.R.; CALDER, P.C. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 5, p. 633-658, 2009.

MAGGARD, M.A. et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. **Annals of Internal Medicine**, v.142, n. 7, p. 547-559, 2005.

MALAGUARNERA, M. V. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. **Digestive diseases and sciences**, v. 57, p. 545-553, 2012.

MATTHEWS D.R et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412– 419, 1985

MORAN, C. P.; SHANAHAN, F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology potential therapeutic target. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, p. 585-597, 2014.

MOROTI, C. et al.. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. **Lipids in health and disease**, v. 11, n. 1, p. 29-36, 2012.

MRAZ, M.; HALUZIK, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. **Journal of Endocrinology**, v. 333, n. 3, p. 113-127, 2014.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. **National Heart, Lung, and Blood Institute**, n. 98–4083, 1998.

NEFF, K. J.; LE ROUX, C. W. Bariatric surgery: a best practice article. **Journal of Clinical Pathology**, v. 66, n. 2, p. 90-98, 2012.

NG, D. S. Diabetic dyslipidemia: from evolving pathophysiological insight to emerging therapeutic targets. **Canadian journal of diabetes**, v. 37, n. 5, p. 319-326, 2013.

OLIVEIRA, M. L.. Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil. [tese de doutorado]. Brasília: UnB, 2013

OLSHANSKY, S. J. et al.. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 11, p. 1138-1145, 2005.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J.M. The cellular and signaling networks linking the immunesystem and metabolism in disease. **Nature Medicine**, v. 18, n. 3, p. 363–374, 2012

PARNELL, J.A.; REIMER, R. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89, p. 1751-1759, 2009.

PINEIRO, M. et al. FAO technical meeting on prebiotics. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 42, p. 156S-159S, 2008.

RAO, S.R. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. **Inflammation Research**, v.61, n.8, p.789-807, 2012.

ROBERFROID, M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v.104, 2010.

RUSSELL, D. A. et al. Metabolic activities and probiotic potential of bifidobacteria. **International Journal of Food Microbiology**, v. 149, n. 1, p. 88-105, 2011.

RUTKOWSKI, J. M.; STERN, J. H.; SCHERER, P. E. The cell biology of fat expansion. **The Journal of Cell Biology**, v. 208, n. 5, p. 501-512, 2015.

SAMARAS, K. et al. Immune cell-mediated inflammation and the early improvements in glucose metabolism after gastric banding surgery. **Diabetologia**, v. 56, n. 12, p. 2564-2572.

SJÖSTRÖM, L. et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. **JAMA: The Journal of American Medical Association**, v.307, n.1, p.56-65, 2012.

TOVAR, A.R. et al. The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasmatriglycerides: a randomized clinical trial in obese Mexican women. **Nutrition journal**, v. 11, p. 44-53, 2012.

VULEVIC, J. et al. A mixture of transgalactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. **The Journal of Nutrition**, v. 143, p. 324-331, 2013.

WALLACE, T.M.; LEVY, J.C.; MATTHEWS, D.R. Use and abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care**, v. 27, n. 6, p. 1487-1495, 2004.

WOODARD, G.A. et al. Probiotics Improve Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Prospective Randomized Trial. **Journal of gastrointestinal surgery**, v. 13, n. 7, p. 1198-1204, 2009.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. **Global Guideline: Probiotic and prebiotics**, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **Technical report n° 894**. Geneva: WHO, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. **Fact sheet n° 311**, 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>.

XAVIER, H. U. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 101, n. 5, s.1, 2013.

ZHANG, H. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. **Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America**, v.106, n.7, p.2365-2370, 2009.

ZLABEK, J. A. et al. The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. **Surgery Obesity Related Diseases**, v. 1, p. 537-542, 2005.

ZIEGLER, O. et al. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. **Diabetes & Metabolism**, v. 35, n.6, p. 544-557, 2009.

APÊNDICES

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) Senhor(a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, numa pesquisa científica resultante de parceria entre a Universidade Federal de Santa Catarina e o Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU). Por favor, leia com atenção e cuidado as informações a seguir e se desejar, discuta com sua família, para que a sua participação possa ser uma decisão bem informada. Caso aceite fazer parte do estudo assine ao final deste documento (nas duas vias). Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1. Instituição sede da pesquisa: Departamento de Nutrição (NTR) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) no Campus Trindade (Florianópolis-SC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Telefone fixo: (48) 3721-9784 (ramal 23).

2. Título do projeto: Efeito da suplementação de prebiótico e simbiótico sobre marcadores inflamatórios, perfil celular de ácidos graxos e microbiota intestinal, antes e após a cirurgia bariátrica.

3. Pesquisador responsável: Prof. Dr. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade.

4. Garantia de informação e desistência: O(A) Senhor(a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer ponto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação, a qualquer momento. Mesmo que o(a) Senhor(a) não queira participar do estudo, não haverá nenhuma desvantagem, inclusive em relação ao seu tratamento e aos cuidados que tenha direito a receber.

5. Descrição do estudo: A pesquisa acontecerá no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, localizado no Campus Universitário, município

de Florianópolis, estado de Santa Catarina. Serão convidados a participar do estudo pessoas com diagnóstico de obesidade que realizarão a cirurgia bariátrica e metabólica neste hospital ou que tenham indicação de realizar a cirurgia. Neste estudo, pretende-se avaliar se a suplementação de prebiótico ou simbiótico antes e após a cirurgia bariátrica e metabólica apresenta benefícios à saúde humana. *Prebióticos* são produtos alimentares não digeridos pelo corpo e que estimulam o crescimento de bactérias benéficas no intestino. Probióticos são micróbios vivos (ou bactérias vivas) que, quando ingeridos em quantidades adequadas, produzem benefícios à saúde humana. Essas bactérias são consideradas seguras para o consumo, desde que consumidas na dose correta. Já os simbióticos são produtos que contêm tanto prebióticos quanto probióticos. Entre os benefícios que estes suplementos podem trazer, destaca-se a melhora da saúde do intestino e a melhora da defesa do organismo, além de auxiliar na perda de peso. Apesar disso, é importante destacar que todos estes benefícios foram observados em indivíduos sem obesidade ou com outras doenças. Em seres humanos com obesidade, ainda existe dúvida se estes suplementos podem trazer todos estes benefícios, tanto antes quanto após a cirurgia bariátrica e metabólica. Assim, o resultado da pesquisa pode trazer informações importantes para indivíduos que realizaram a cirurgia bariátrica e metabólica ou que a realizarão no futuro. Caso aceite participar, serão coletados: dados do prontuário; peso e altura; amostras de sangue para avaliação em laboratório e amostras de fezes para avaliação da microbiota intestinal. Microbiota intestinal refere-se ao conjunto de bactérias presentes no intestino do ser humano, ajudando no bom funcionamento do mesmo.

- Para os indivíduos que estiverem internados e realizarem a cirurgia bariátrica e metabólica: as avaliações serão feitas em três momentos: imediatamente antes de iniciar a cirurgia bariátrica, 30 e 45 dias após a cirurgia. Estes indivíduos serão distribuídos em três grupos, sendo que os mesmos serão orientados a ingerir suplemento nutricional de prebiótico (grupo prebiótico) ou simbiótico (grupo simbiótico) ou maltodextrina (grupo placebo) na quantidade de 6 gramas por dia. A ingestão dos suplementos terá duração de 15 dias, e será iniciada após completar 30 dias de cirurgia.

- Para os indivíduos que estiverem apenas em acompanhamento no Ambulatório de Nutrição e Cirurgia Bariátrica e Metabólica, as avaliações também serão realizadas em três momentos: na primeira consulta, 15 e 30 dias após a primeira consulta. Estes indivíduos também serão distribuídos em três grupos, sendo que os mesmos serão orientados a ingerir suplemento nutricional de prebiótico (grupo prebiótico) ou simbiótico (grupo simbiótico) ou maltodextrina (grupo placebo) na quantidade de 6 gramas por dia. A ingestão

dos suplementos terá duração de 30 dias, e será iniciada logo após a primeira consulta no respectivo ambulatório.

É importante esclarecer que haverá uso de placebo (substância inativa). Neste estudo, o placebo que será utilizado é a maltodextrina, um produto alimentar proveniente do amido de milho. A suplementação com placebo é necessária para verificar se a suplementação de prebiótico ou simbiótico traz benefícios à saúde de indivíduos obesos, antes e após a cirurgia bariátrica e metabólica, comparado aos indivíduos que são suplementados com uma substância inativa.

A distribuição dos participantes do estudo para um dos grupos será realizada por sorteio e o(a) Senhor(a) não poderá escolher qual dos grupos quer fazer parte. Durante o período da pesquisa, nem o(a) Senhor(a), nem os pesquisadores terão conhecimento de qual grupo o(a) Senhor(a) fará parte. Apenas ao término do estudo será revelado em qual grupo o(a) Senhor(a) se encontrava. Em todos os três momentos do estudo será necessário que o(a) Senhor(a) forneça 20 mL de sangue (totalizando 60 mL na soma dos três momentos) que serão coletados pela equipe do laboratório de análises clínicas do HU. Também será necessário que o(a) Senhor(a) forneça uma pequena quantidade de fezes (um grama) que será coletado pelo Senhor(a) em um pote plástico e transferidos para um saco plástico especial fornecido pelos pesquisadores, sem custos financeiros para o(a) Senhor(a). Essas amostras de sangue e fezes serão usadas para dosagem de substâncias e células que servirão de indicadores para os possíveis efeitos do prebiótico e simbiótico. Além disso, haverá contatos telefônicos uma vez por semana, a fim de acompanhar o andamento do estudo.

Caso o(a) Senhor(a) não aceite a suplementação, solicito a utilização dos dados do seu prontuário. Reafirmo o compromisso ético da não-violação destas informações.

6. Riscos e desconfortos: Os efeitos prejudiciais decorrentes da suplementação de prebiótico e simbiótico não são frequentes, entretanto, pode ocorrer aumento de gases, náuseas, dor na barriga e infecções. Entretanto, estudos em indivíduos sem obesidade ou que realizaram cirurgias semelhantes à cirurgia bariátrica e metabólica, não apresentaram efeitos prejudiciais à saúde humana após a suplementação dessas substâncias. Caso o(a) Senhor(a) aceite participar do estudo e ocorra algum desconforto após o início da suplementação, favor interromper o consumo e entrar em contato com os pesquisadores. *Importante: Se você for alérgico a prebiótico e/ou simbiótico e/ou maltodextrina, NÃO aceite participar do estudo.* No que diz respeito à coleta de sangue, pode existir

desconforto decorrente da entrada da agulha e retirada do sangue. Com relação à coleta de peso e altura e à coleta de fezes, o estudo não prevê riscos.

7. Benefícios: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto (financeiro, por exemplo). Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes à ciência. Os resultados podem trazer benefícios a todos os seres humanos obesos que forem submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

8. Custos: O(a) Senhor(a) não terá nenhum gasto com a pesquisa, uma vez que os procedimentos serão feitos na própria instituição onde é realizado o tratamento da doença, e os materiais para coleta de fezes e suplementos serão doados pelo pesquisador.

9. Esclarecimentos e dúvidas: Se o(a) Senhor(a) tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, com a Prof. Dra. Marilyn Gonçalves Ferreira Kuntz ou com os mestrandos Ricardo Fernandes e Bruna Teles Soares Beserra pelos seguintes meios: telefone fixo: (48) 3721-9784 (ramal 23); telefone celular: (48) 9615-6587 / 9101-9228 / 9997-9941 / 9621-2336; e-mail: erasmotrindade@gmail.com / mgfknutri@yahoo.com.br / ricardontr@gmail.com / brunna_telless@hotmail.com

Se o(a) Senhor(a) estiver de acordo em participar do estudo, garantimos que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde. Os pesquisadores têm o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma.

CONSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA

Eu,
portador do RG: Fone para
contato:..... concordo de maneira livre e esclarecida em
participar da pesquisa: **Efeito da suplementação de prebiótico e simbiótico
sobre marcadores inflamatórios, perfil celular de ácidos graxos e
microbiota intestinal, antes e após a cirurgia bariátrica.** Além de ter lido e
entendido todas as informações fornecidas sobre minha participação na pesquisa,

tive oportunidade de discuti-las e fazer perguntas. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência e/ou tratamento.

Florianópolis, _____ de _____ de 20____.

Nome e assinatura do paciente

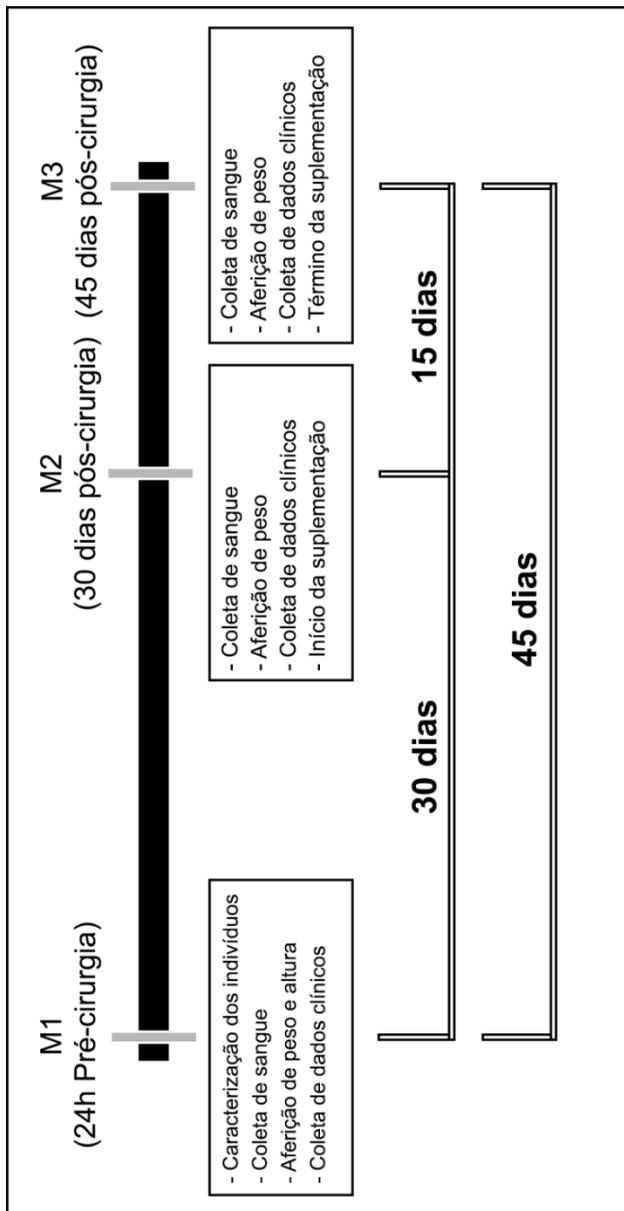
Prof. Dr. Erasmo B. S. M. Trindade

Prof^a. Dra. Marilyn G. F. Kuntz

Ricardo Fernandes

Bruna Teles Soares Beserra

Apêndice B - Delineamento do estudo com os momentos experimentais.



Apêndice C – Caracterização dos indivíduos

Nº prontuário HU/UFSC: _____ Nº identificação na pesquisa: _____

Nome: _____

E-mail: _____

Telefones: _____

Procedência/Endereço:

Sexo: Masculino Feminino

Etnia: Branca Parda Preta Amarela

Indígena

Intervenção cirúrgica anterior no trato gastrointestinal: Não Sim

Se

sim,

qual: _____

Data de nascimento: ____/____/_____

Escolaridade:

- Nunca estudou na escola
- Primeiro grau incompleto
- Primeiro grau completo
- Ensino médio incompleto
- Ensino médio completo
- Técnico
- Superior
- Especialização, mestrado ou doutorado

Data de início da suplementação: ____/____/_____

Data do término da suplementação: ____/____/_____

Número de suplementos ingeridos: _____

Apêndice D – Avaliação antropométrica, laboratorial e de parâmetros clínicos.

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Estatura: _____

Marcador	M1	M2	M3
Peso atual			
IMC (kg/m ²)			
Classificação			

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Marcador	M1	M2	M3
PCR (mg/L)			
Albumina (g/dL)			
IL-1 β (pg/mL)			
IL-6 (pg/mL)			
IL-8 (pg/mL)			
IL-10 (pg/mL)			
IL-12 (pg/mL)			
TNF- α (pg/mL)			
LPS (EU/mL)			
GH (ng/mL)			
Insulina (ng/mL)			
Glicemia de jejum (mg/dL)			
HbA _{1c} (%)			
Colesterol total (mg/dL)			
HDL-c (mg/dL)			
LDL-c (mg/dL)			
VLDL-c (mg/dL)			
Triglicerídeos (mg/dL)			

PARÂMETROS CLÍNICOS

Comorbidades associadas:
Fármacos utilizados:

Complicações pós-operatórias: () Não () Sim		Quais:	
Tempo de cirurgia:		Tempo de internação:	
Uso de antibiótico: () Não () Sim		Qual ?	Dose:
Alterações gastrointestinais: () Não () Sim		Quais:	
Quantidade de líquidos infundidos:			
Tipo de líquidos infundidos:			
Uso de suplementos: () Não () Sim		Qual:	Dose:
Tipo de sanguíneo: () A+ () A- () B+ () B- () AB+ () AB- () O+ () O-			

ANEXOS

Anexo A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS ANTES E APÓS À CIRURGIA BARIÁTRICA

Pesquisador: Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13778413.1.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 245.650

Data da Relatoria: 08/04/2013

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, considera-se que as pendências foram resolvidas e recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FLORIANOPOLIS, 15 de Abril de 2013

Assinador por:
Andréa Ferreira Delgado
(Coordenador)

Anexo B - Evolução das dietas pós-cirúrgicas



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
SERVIÇO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL PARA GASTROPLASTIA – FASE I

Duração da dieta: até aproximadamente o 7º dia de cirurgia.

ORIENTAÇÕES GERAIS

- Consistência da dieta: **líquida e coada**. Use peneira fina ou gaze para coar os alimentos propostos.
- Volume de preparações líquidas: **um copo de cafezinho (50ml) a cada 30 minutos**.
- Tomar os líquidos propostos lentamente e sempre em posição sentada.
- Não utilize canudos.
- Usar adoçante somente quando necessário. Dar preferência para os a base de Stévia/Sucralose.

ALIMENTOS PERMITIDOS

- Água sem gás, filtrada ou fervida.
- Água de coco.
- Chás: camomila, erva cidreira, capim limão, de frutas, hortelã. Não utilizar chás prontos, de garrafa, de caixa, nem de lata.
- Sucos naturais: de qualquer fruta coado (com peneira fina ou gaze) e **diluído a 50%***.
- Leite ou suco de soja: **diluir a 50%*** (sem açúcar – observar o rótulo).
- Gelatina Diet ou Zero Açúcar (único alimento que pode ser consumido sólido).
- Caldo da sopa: preparar a sopa com pelo menos três vegetais, com um tipo de carboidrato ou uma leguminosa e um tipo de carne. Utilizar somente temperos naturais (cebola, alho, salsinha, cebolinha, etc.). Consumir apenas o caldo **coado** (com peneira fina ou gaze).
Exemplos de vegetais: chuchu, abóbora, cenoura, couve, abobrinha, beterraba.
Exemplos de carboidratos: qualquer tipo de batata, arroz, mandioca, inhame ou macarrão.
Exemplos de carnes: frango, carne bovina, peixe.
Exemplos de leguminosas: qualquer tipo de feijão, lentilha, grão de bico ou ervilha (se na sopa for utilizado algum tipo de leguminosa, esta sopa precisará ser **além de coada com peneira fina ou gaze, diluída a 50%***).

ALIMENTOS PROIBIDOS

- Café com leite, gatorade, bebidas alcoólicas, refrigerantes (nem Light/Diet), bebidas gaseificadas (inclusive água), sucos em pó e açúcar.

***Diluição a 50%:** encher a metade do copinho de café com água e a outra metade com o alimento proposto.



ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL PARA GASTROPLASTIA - FASE II

Duração da dieta: até aproximadamente o 30º dia de cirurgia. Será feita outra orientação nutricional na consulta realizada no ambulatório.

ORIENTAÇÕES GERAIS

- Consistência da dieta: **líquida e pastosa.**
- **Não é mais necessário coar nem diluir nada.**
- Fazer de **6 a 8 refeições** diárias, com intervalos de **2 a 3 horas.**
- Volume de preparações líquidas: **aproximadamente 100ml.**
- Seguir as **quantidades** de alimentos **recomendados.**
- Comer **lentamente, mastigando bem** os alimentos.
- Usar adoçante se necessário, preferencialmente a base de Stévia/Sucralose.

ALIMENTOS PERMITIDOS

- Água sem gás, filtrada ou fervida.
- Água de coco.
- Chás: camomila, erva cidreira, capim limão, de frutas, hortelã. Não utilizar chás prontos, de garrafa, de caixa, nem de lata.
- Sucos naturais: de qualquer fruta.
- Leite: **somente desnatado.**
- Café com leite **desnatado.**
- Vitamina de frutas com leite **desnatado.**
- Mingau (de farinha de aveia ou amido de milho) com leite **desnatado.**
- Gelatina Diet.
- Iogurte Light ou desnatado.
- Leguminosas: feijão, lentilha, ou ervilha **liquidificados.**
- Purê da batata, abóbora ou cenoura bem **cremosos**, na consistência de mingau.
- **Frutas em consistência de papa** (Ex.: mamão e banana amassados; pêra e maçã cozidas ou raspadas, etc.).
- Sopa liquidificada: preparar a sopa com pelo menos três vegetais, com um tipo de carboidrato ou uma leguminosa e um tipo de carne. Utilizar somente temperos naturais. Liquidificar todos os alimentos.
Exemplos de vegetais: chuchu, abóbora, cenoura, couve, abobrinha, beterraba.
Exemplos de carboidratos: qualquer tipo de batata, arroz, mandioca, inhame ou macarrão.
Exemplos de leguminosas: qualquer tipo de feijão, lentilha, grão de bico ou ervilha.
Exemplos de carnes: frango, carne bovina, peixe.

ALIMENTOS PROIBIDOS

- Bebidas alcoólicas, refrigerantes (nem light/diet), bebidas gaseificadas (inclusive água), café preto, sucos em pó, açúcar.

ATENÇÃO: não ultrapassar o volume de 100 ml nas refeições

Água e chás devem ser consumidos **entre as refeições**, em pequenos goles, aproximadamente 2 litros ao dia, observando a tolerância individual.



ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL PARA GASTROPLASTIA - FASE III

Duração da dieta: até aproximadamente 3 meses de cirurgia.

ORIENTAÇÕES GERAIS

- Consistência da alimentação: transição de pastosa para **branda e normal**.
- Fazer de **6 a 8 refeições** diárias, com intervalos de **2 a 3 horas**.
- Volume de preparações líquidas: aproximadamente 200ml.
- Seguir as **quantidades e grupos** de alimentos **recomendados**.
- Comer **lentamente, mastigando bem** os alimentos.
- Variar os alimentos e os tipos de preparações nas refeições, evitando frituras.
- Preparar as carnes: assadas, ensopadas ou grelhadas, usando cortes magros (coxão mole, patinho, músculo), peixes e frango sem a pele.
- Beber líquidos (água, chás e sucos naturais) entre as refeições, aproximadamente 2 litros ao dia.
- Não consumir bebidas gasosas (refrigerantes), chás prontos (lata, garrafa ou copo).
- Não utilizar açúcar ou alimentos já adoçados (leite condensado, achocolatados, sorvetes, flans).
- Usar adoçante se necessário, preferencialmente a base de Stévia/Sucralose.

A CONSISTÊNCIA DAS REFEIÇÕES VAI EVOLUIR GRADUALMENTE:

Utilize **PRATOS DE SOBREMESA OU DE PÃO**. Evite pratos de sopa ou de almoço.

a) **Bebida**: Leite desnatado; café com leite desnatado; iogurte desnatado (light 0% gordura); vitamina de frutas com leite desnatado; suco natural de qualquer fruta; chá de infusão de qualquer sabor; água mineral ou água fervida e filtrada; água de coco; não utilize açúcar.

b) **Amido** (horário de café da manhã e café da tarde): Torrada (cortar uma fatia de pão em 4 pedaços e torrar): consumir apenas um quadradinho da fatia ($\frac{1}{4}$) e ir aumentando esse $\frac{1}{4}$ a cada semana até completar 4 quadradinhos ou uma fatia. Cada $\frac{1}{4}$ de pão equivale a uma bolacha água e sal ou 1 torrada pronta industrializada. Em cada quadradinho da torrada ou bolacha colocar uma fatia de **queijo branco, ricota ou 1 ponta de faca de requeijão light**.

c) **Amido** (horário de almoço e jantar): batata, polenta, abóbora ou aipim bem cozidos ou na forma de purê mais consistente, arroz bem cozido, macarrão bem cozido: **1 colher de sopa**.

d) **Verduras cozidas** (horário de almoço e jantar): escolher inicialmente as verduras mais macias (abobrinha, abóbora, chuchu ou cenoura bem cozidos, berinjela, etc.): **1 colher de sopa**.

e) **Carnes** (horário do almoço e jantar): carne moída; frango ou peixe assado, cozido ou grelhado ou com molho com o **mínimo de gordura**; **1 colher de sopa**; NÃO FRITAR. Opção para substituir a carne: ovo cozido ou mexido bem molinho.

e) **Leguminosas** (horário do almoço e jantar): feijão liquidificado ou bem cozido com bagos amassados, lentilha e ervilha bem cozida: **1 colher de sopa**.

f) **Sopas** (opção de jantar caso não repita o almoço) com verduras e legumes bem cozidos inteiros amassados com carne moída, frango ou peixe sem gordura e sem pele, em pedaços pequenos: **1 concha pequena**.

g) **Frutas**: Mamão amassado, banana amassada, pêra ou maçã raspadas **sem casca**, frutas **sem casca** bem macias (ameixa, caqui maduro, melão maduro, pêssego maduro, etc.) ou frutas **sem casca** cozidas ou assada como papa de neném sem açúcar, **sem casca**, sem sementes e sem bagaços. Pode usar o microondas ou suco natural de frutas

Observação: Utilizar 1 colher de óleo (10ml) por dia para o preparo dos alimentos.

- **PROIBIDO** o consumo de GRÃOS (milho, grão de bico, pipoca, amendoim e oleaginosas).

PROGRESSÃO DA DIETA:

Data:/...../..... : Acrescentar mais 1 COLHER DE SOPA de amido; todas as frutas cruas **sem casca**, semente ou bagaço estão liberadas. **Total da refeição: 5 colheres de sopa**

Data:/...../..... : Acrescentar mais 1 COLHER DE SOPA de salada crua e carne vermelha sem moer, sem gordura (cozida, assada ou grelhada).. Todas as frutas **com casca** ou bagaço estão liberadas. **Total da refeição: 6 colheres de sopa.**

EXEMPLO DE CARDÁPIO FINAL DE 800kcal

*Refeição	Grupo	Porção	Exemplo de Alimento ou preparação	Medidas Caseiras
Cafê da manhã	Leite	1	Leite desnatado	1 copo pequeno
	Pão	1/2	Pão de trigo integral	1 fatia ou ½ unid
	Leite	1	Requeijão Light	1 colher de sopa cheia
Lanche	Frutas	1	Maçã	1 unidade pequena
Almoço	Legumes	1/2	Abóbora refogada	2 colheres de sopa
	Arroz	2	Arroz integral	2 colher de sopa
	Feijão	1	Lentilha cozida	1 colher de sopa
	Carne	1	Bife	1/2 unidade pequena
	Gordura	1	Azeite de oliva	1 colher de sobremesa
Lanche	Leite	1/2	Leite desnatado	1/2 copo pequeno
	Frutas	1	Mamão	1 fatia média
Jantar	Legumes	1/2	Chuchu refogado	2 colheres de sopa
	Arroz	2	Arroz integral	2 colh. sopa cheias
	Carne	1	Carne moída	1 colher de sopa
	Gordura	1	Azeite de oliva	1 colher de sobremesa
Ceia	Frutas	1	Laranja	1 unidade média



ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL PARA GASTROPLASTIA - FASE IV

ORIENTAÇÕES GERAIS

- Consistência da dieta: **normal**
- Fazer de **6 a 8 refeições** diárias, com intervalos de **2 a 3 horas**
- Volume de preparações líquidas: aproximadamente **200 ml**
- Seguir as **quantidades e grupos** de alimentos **recomendados**
- Comer **lentamente, mastigando bem** os alimentos
- Variar os alimentos e os tipos de preparações nas refeições, evitando frituras
- Preparar as carnes: assadas, ensopadas ou grelhadas, usando cortes magros (coxão mole, patinho, músculo), peixes e frango sem a pele. Usar pouco óleo para o preparo
- Beber líquidos (água, água de coco, chás e sucos naturais) entre as refeições
- Não consumir bebidas gasosas (água com gás, refrigerantes), chás prontos (lata, garrafa ou copo)
- Não utilizar açúcar ou alimentos já adoçados (leite condensado, achocolatados, sorvetes, flans)
- Usar adoçante somente quando necessário. Dar preferência para os a base de Stévia/Sucralose

EXEMPLO DE CARDÁPIO DE 1200 kcal

Refeição	Grupo	Porção	Exemplo de Alimento ou preparação	Medidas Caseiras
Café da manhã	Leite	1	Leite desnatado	1 copo pequeno
	Pão	1/2	Pão de trigo integral	1/2 unidade
	Leite	1	Requeijão light	1 colher de sopa
Lanche	Frutas	1	Maçã	1 unidade pequena
Almoço	Verduras	1	Salada de alface	1 pires
	Legumes	1	Abóbora refogada	4 colheres de sopa
	Arroz	4	Arroz integral	4 colheres de sopa
	Feijão	2	Lentilha cozida	2 colheres de sopa
	Carne	2	Bife	1/2 unidade pequena
Gordura	1	Azeite de oliva	1 colher de sobremesa	
Lanche	Leite	1	Leite desnatado	1 copo pequeno
	Pão	1/2	Pão de trigo integral	1/2 unidade
	Frutas	1	Banana	1 unidade média
Jantar	Verduras	1	Salada de tomate	1 pires
	Legumes	1	Chuchu cozido	4 colheres de sopa
	Arroz	2	Arroz integral	2 colheres de sopa
	Carne	1	Carne moída	1 colher de sopa
	Frutas	1	Laranja	1 unidade média
Gordura	1	Azeite de oliva	1 colher de sobremesa	
Ceia	Frutas	1	Mamão	1 fatia média

Observação: Utilizar 1 colher de óleo (10ml) por dia para o preparo dos alimentos. Nas preparações cruas utilizar preferencialmente azeite de oliva, conforme exemplo de cardápio.