

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GIÚLIA JAGER MAXIMOWICZ DE OLIVEIRA

INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICOS NA
COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E NO CONSUMO
ALIMENTAR DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE BYPASS
GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX: UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO,
DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

CURITIBA

2021

GIÚLIA JAGER MAXIMOWICZ DE OLIVEIRA

INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICOS NA
COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E NO CONSUMO
ALIMENTAR DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE BYPASS
GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX: UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO,
DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Alimentação e Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker

CURITIBA

2021

Oliveira, Giúlia Jager Maximowicz de

Influência da suplementação com probióticos na composição da microbiota intestinal e no consumo alimentar de pacientes submetidos a cirurgia de Bypass Gástrico em Y-de-Roux [recurso eletrônico]: um estudo clínico, randomizado, duplo- cego e controlado por placebo / Giúlia Jager Maximowicz de Oliveira – Curitiba, 2021.

1 arquivo (62 p.): PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker

1. Probiótico. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Microbiota. 4. Consumo alimentar. 5. Bacteroidetes. 6. Prevotella. 7. Ruminococcus. I. Campos, Antônio Carlos Ligocki. II. Schieferdecker, Maria Eliana Madalozzo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 613.26



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ALIMENTAÇÃO E
NUTRIÇÃO - 40001016074P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GIÚLIA JAGER MAXIMOWICZ DE OLIVEIRA** intitulada: **Influência da suplementação com probióticos na composição da microbiota intestinal e no consumo alimentar de pacientes submetidos a cirurgia de Bypass gástrico em Y-de-Roux: um estudo clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.**, sob orientação do Prof. Dr. ANTONIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Outubro de 2021.

Assinatura Eletrônica

16/10/2021 09:50:20.0

ANTONIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

18/10/2021 11:17:31.0

MARILIA RIZZON ZAPAROLLI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

Assinatura Eletrônica

25/10/2021 11:23:13.0

REGINA MARIA VILELA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, sobretudo, a Deus pelo dom da vida e da sabedoria, por ter me guiado em todos os momentos destes últimos dois anos e me capacitado para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, Nelson e Adênis, meus maiores professores que nunca mediram esforços para me ensinar e sempre me apoiaram em todas as etapas da minha vida. Sem vocês, eu não chegaria até aqui. Muito obrigada por tudo. O amor que sinto por vocês é incondicional.

Ao meu companheiro, melhor amigo e amor, Marcos Vinícius, por embarcar nessa aventura comigo, planejar um casamento durante os primeiros meses do mestrado de ambos não foi fácil. E, agora, meu marido, que sempre me escutou, me acalmou, ficou acordado até tarde comigo, ouviu minhas aulas, trabalhos e leu minha dissertação com tanto carinho. Obrigada por sempre me fazer tão feliz.

À toda a minha família e amigos por acreditarem mais em mim do que eu mesma, pelo apoio, motivação, paciência e principalmente pelas orações. É muito bom saber que posso contar com vocês em todos os momentos.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Campos, por todos os ensinamentos compartilhados de forma admirável e pela oportunidade de ter tido um profissional de excelência ao meu lado. À minha co orientadora, Prof. Dra. Maria Eliana pela serenidade e tantos conselhos que transcendem os limites da universidade. Sou grata também pelo carinho em todos os momentos. A vocês, minha imensurável admiração.

Agradeço especialmente à Telma Gebara, companheira dos perrengues durante a coleta de dados, obrigada por me aceitar e confiar uma parte do seu admirável projeto de doutorado. E à Ingrid Felicidade, pelas lindas e confusas (rsrs) análises microbianas, obrigada por toda base, aprendizado e paciência de me explicar inúmeras vezes a mesma coisa. Também agradeço ao estatístico César Taconelli pela belíssima análise. Saibam que sem vocês nada disso seria possível!

Há tantas outras professoras que são responsáveis pela minha construção como profissional até aqui, mas agradeço principalmente à prof. Ivone Morimoto por tantos ensinamentos e confiança desde a graduação. Minha gratidão às professoras do Departamento de Nutrição da UFPR e ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro à pesquisa.

A todos os pacientes voluntários, por participarem, me motivarem e contribuírem de forma única e imprescindível para esta pesquisa.

Às minhas colegas de turma, que mesmo tendo tido apenas alguns meses juntas (presencialmente), conquistaram um lugar especial no meu coração. Obrigada por toda ajuda, conversas, desabafos, além dos desesperos compartilhados, pois com certeza vocês fizeram essa caminhada ser mais leve. Desejo muito sucesso para todas!

*“Porque dele, e por meio dele, e para ele são todas as coisas.
A ele, pois, a glória eternamente. Amém!”*

Romanos 11:36

RESUMO

Devido ao aumento na epidemia de obesidade, as cirurgias bariátricas, como a Bypass Gástrico em Y-de-Roux (BGYR), são consideradas o tratamento mais efetivo, rápido e duradouro para pacientes obesos com ou sem comorbidades. A fim de melhorar padrões metabólicos, acentuar perda de peso e melhorar saciedade, tem se tornado frequente, a administração oral de suplementos com cepas de probiótico, os quais associados à cirurgia podem alterar padrões alimentares e a composição da microbiota intestinal. Sendo assim, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar as mudanças na microbiota intestinal e no padrão alimentar após a suplementação de probiótico em pacientes submetidos a cirurgia de BGYR. Trata-se de um estudo clínico, randomizado placebo controlado, duplo-cego, realizado com pacientes obesos submetidos à técnica de BGYR. Estes foram randomizados em 2 grupos: grupo placebo (que recebeu leite fermentado) e grupo probiótico (que recebeu leite fermentado com a concentração de 10^{11} UFC cepas de *Bifidobacterium lactis* HN019 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001), ambos receberam a suplementação por 45 dias após a cirurgia. Durante os dois períodos da pesquisa (pré e pós operatório), foram coletados dados de peso, altura, e recordatório alimentar 24 horas, além de uma amostra de fezes. Completaram o estudo 16 indivíduos do grupo placebo e 16 do grupo probiótico. Após a cirurgia, no grupo probiótico observou-se redução significativa em Bacteroidetes e em relação ao consumo alimentar, houve redução significativa em calorias, proteínas, lipídeo e carboidratos ao comparar com o grupo placebo. O procedimento cirúrgico isolado reduziu Bacteroidetes e Clostridium. A suplementação de *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus rhamnosus* após BGYR demonstrou modular não apenas a microbiota intestinal, como o consumo alimentar, melhorando resultados metabólicos e dietéticos. Mais estudos são necessários para a confirmação dos resultados encontrados.

Palavras-chave: probiótico; cirurgia bariátrica; microbiota; consumo alimentar; Bacteroidetes; Prevotella; Ruminococcus

ABSTRACT

On account of the increase in the obesity epidemic, bariatric surgeries, such as Roux-en-Y Gastric Bypass (BGYR), are considered the most effective, fast and long-lasting treatment for obese patients with or without comorbidities. With the view to improve metabolic patterns, accentuate weight loss and improve satiety, the oral administration of supplements with probiotic strains has become common, which associated with surgery can change patterns and composition of the intestinal microbiota. Therefore, the aim of this research was to evaluate changes in the intestinal microbiota and dietary pattern after probiotic supplementation in patients undergoing RYGB surgery. This is an experimental, prospective, randomized, double-blind study performed with obese patients undergoing the RYGB technique. They were randomized into 2 groups: placebo group (which received fermented milk) and probiotic group (which received fermented milk with a concentration of 10^{11} CFU strains of *Bifidobacterium lactis* HN019 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001), both received supplementation for 45 days after surgery. During the two research periods (pre- and postoperative), data on weight, height, and 24-hour dietary recall were collected, in addition to a stool sample. Sixteen individuals from the placebo group and 16 from the probiotic group completed the study. After surgery, in the probiotic group it was observed a significant reduction in Bacteroidetes and in relation to food consumption, a important reduction in calories, proteins, lipids and carbohydrates when compared to the placebo group. The isolated surgical procedure reduced Bacteroidetes and Clostridium. Bifidobacterium lactis and Lactobacillus rhamnosus supplementation after RYGB has been shown to modulate not only the intestinal microbiota, but also feeding behavior, improving metabolic and dietary results. More studies are needed to confirm the results found.

Keywords: probiotic; bariatric surgery; microbiota; food consumption; Bacteroidetes; Prevotella; Ruminococcus.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 JUSTIFICATIVA	13
1.2 OBJETIVOS	13
1.2.1 Objetivo geral	13
1.2.2 Objetivos específicos.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 OBESIDADE	14
2.2 CIRURGIA BARIÁTRICA	15
2.3 MICROBIOTA INTESTINAL	18
2.4 PROBIÓTICO	23
3 MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
3.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	28
3.3 AMOSTRA.....	28
3.4 INTERVENÇÃO	29
3.5 ANAMNESE	29
3.6 DADOS ANTROPOMÉTRICOS	30
3.7 DADOS DIETÉTICOS	31
3.8 AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA	31
3.8.1 Extração de DNA fecal	32
3.8.2 Determinação da microbiota intestinal por qPCR	32
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4 RESULTADOS	35
4.1 AMOSTRA.....	35
4.2 MICROBIOTA INTESTINAL	35
4.3 CONSUMO ALIMENTAR	37
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE 01 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	56
APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	60

1 INTRODUÇÃO

Com a epidemia global da obesidade, as cirurgias bariátricas têm surgido como o tratamento mais efetivo, rápido e duradouro para pacientes com obesidade mórbida (IKRAMUDDIN *et al.*, 2015; LE ROUX; BUETER, 2014; LEE, C. J. *et al.*, 2019; POLETTI *et al.*, 2018). A obesidade é uma doença crônica, de causa multifatorial e está intimamente ligada a hábitos alimentares incorretos (MATHES; SPECTOR, 2012).

Atualmente, a fim de melhorar padrões metabólicos, acentuar perda de peso e melhorar saciedade, tem se tornado frequente, após as cirurgias bariátricas, a administração oral de suplementos com cepas de probiótico (SHERF-DAGAN *et al.*, 2018). Estes são microrganismos vivos que por já residirem naturalmente na microbiota humana saudável quando utilizados numa dosagem adequada são seguros e conferem benefícios ao hospedeiro (PALMISANO, S. S. *et al.*, 2019; SHERF-DAGAN *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal é composta por cerca de 100 trilhões de bactérias, constituindo um ecossistema simbiótico que mantém o equilíbrio homeostático do corpo humano (LIN *et al.*, 2017). Os hábitos alimentares, medicações, peso, genética e prática de atividade física influenciam a composição da microbiota intestinal (COLUZZI *et al.*, 2016).

Estratégias dietéticas para manipular a microbiota intestinal, particularmente o uso de probióticos e mudanças na dieta, são propostas para modificar rapidamente a flora e controlar a obesidade (ASTRUP, 2008; PALMISANO, S. S. *et al.*, 2019). O uso de suplementação probiótica após cirurgia de Bypass Gástrico em Y-de-Roux (BGYR) já foi relacionado em vários estudos com mudança de comportamento e melhor consciência alimentar (TAY *et al.*, 2020).

Enquanto alguns autores defendem que a mudança na microbiota intestinal dos pacientes no pós-operatório de cirurgia bariátrica deve-se ao uso do probiótico, outros apontam que essa mudança ocorre simplesmente devido à perda de peso induzida pela cirurgia e pelas mudanças nos hábitos alimentares (HEIANZA *et al.*, 2019; IKRAMUDDIN *et al.*, 2015). Há ainda falta de dados se o suplemento probiótico induz mudanças duradouras no organismo, (BELL, 2015; SHERF-DAGAN *et al.*, 2018b) falta de consenso se oferece-lo é realmente necessário e seguro para modulação microbiana, e qual é sua real influência no organismo desses pacientes.

1.1 JUSTIFICATIVA

O efeito dos probióticos na microbiota intestinal parece depender da cepa e as recomendações para seu uso precisam ser específicas (TORRES, FUENTES). Não foi encontrado na literatura resultados de mudanças microbianas e alimentares influenciadas pelo uso das cepas *Bifidobacterium lactis* HN019 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar as mudanças na microbiota intestinal e no padrão alimentar após a suplementação de probiótico em pacientes submetidos a cirurgia de Bypass Gástrico em Y-de-Roux (BGYR).

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar as diferenças nos grupos bacterianos (*Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Ruminococcus*) em pacientes suplementados com cepas probióticas após a cirurgia.
- Analisar o consumo alimentar quantitativo pré e pós cirúrgico de pacientes submetidos à cirurgia de Bypass Gástrico em Y-de-Roux e suplementados com probiótico.
- Verificar a influência do probiótico sob o consumo alimentar após a cirurgia bariátrica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OBESIDADE

A obesidade é uma doença de causa multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo devido a um balanço energético positivo de ingestão e gasto calórico (EREJUWA; SULAIMAN; AB WAHAB, 2014, WHO, 2015).

O IMC (Índice de Massa Corporal) é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal por ser simples, prático e sem custo, calculado por meio da divisão do peso em Kg pela altura em metros ao quadrado (Kg/m^2). O IMC não distingue massa gordurosa de massa magra, podendo ser menos preciso em indivíduos mais idosos, em decorrência da perda de massa magra e diminuição do peso, e superestimado em indivíduos musculosos (ABESO, 2016).

Convencionou-se o uso de pontos de corte para classificação do IMC, quando $<18,5\text{kg}/\text{m}^2$ é considerado magro ou baixo peso; IMC $18,5\text{--}24,9\text{kg}/\text{m}^2$ considera-se eutrofia e acima de $25\text{kg}/\text{m}^2$ excesso de peso, sendo caracterizado como sobrepeso quando $25 - 29,9\text{kg}/\text{m}^2$; obesidade grau I $30 - 34,9\text{kg}/\text{m}^2$; obesidade grau II $35 - 39,9\text{kg}/\text{m}^2$ e acima de $39,9\text{kg}/\text{m}^2$ obesidade grave (ABESO, 2016).

O excesso de peso, assim como a obesidade, constitui um problema de saúde pública não apenas em países desenvolvidos, como também naqueles em desenvolvimento. Acredita-se que a crescente epidemia está intimamente relacionada a mudanças no estilo de vida, com inclusão de uma dieta com alta densidade energética e decréscimo na atividade física (EREJUWA; SULAIMAN; AB WAHAB, 2014).

Segundo dados da última Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a qual avaliou o excesso de peso de indivíduos de 27 capitais brasileiras, a frequência de adultos com este diagnóstico, segundo o IMC foi de 55,4% sendo ligeiramente maior entre homens (57,1%) do que entre mulheres (53,9%). Em relação à obesidade, a frequência saltou de 11,8% para 20,3% da população nos últimos 13 anos (BRASIL, 2019).

O resultado da meta análise que avaliou mais de 10,1 milhões de indivíduos de 239 grandes estudos, mostrou que pessoas com sobrepeso ou obesidade têm maior risco de morrer prematuramente do que aqueles com peso normal (DI ANGELANTONIO *et al.*, 2016; SONG *et al.*, 2020).

Predisposição genética, privação de sono, distúrbios endócrinos, iatrogênese e epigenética estão também relacionados a causa da obesidade (SEGANFREDO *et al.*, 2017). É fator de risco para doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares, asma, artrite, doença hepática gordurosa não alcoólica e câncer de cólon (EREJUWA; SULAIMAN; AB WAHAB, 2014; WHO, 2015). Além disso, está relacionada a maior custo médico, impacta indiretamente na redução da produtividade e na capacidade (WHO, 2015).

Sabe-se que o padrão dietético de indivíduos com sobrepeso e obesidade é tipicamente caracterizado por um padrão alimentar ocidental (excesso de consumo de gordura saturada; açúcar e doces, alimentos processados e refrigerantes; alta densidade calórica e baixa densidade nutricional). Estudo aponta que mais de 50% da ingestão energética diária provém de gorduras e açúcar de adição. Além disso, há uma tendência ao baixo consumo de vegetais, frutas e laticínios magros nessa população (RUIZ-TOVAR *et al.*, 2018).

A regulação do consumo alimentar pode ser relacionada a 3 fatores: i) restrição cognitiva, ou seja, esforço intencional do cérebro para limitar a ingestão de alimentos com o objetivo de perder peso ou impedir o ganho; ii) desinibição, refere-se à tendência de perder o controle sobre a ingestão de alimentos, geralmente acompanhada por compulsão alimentar; e, iii) a fome que então capta as sensações físicas e psicológicas relacionadas à sensação de fome. Pacientes no pós-operatório de cirurgias bariátricas têm reportado aumento da restrição cognitiva e diminuição da desinibição e da fome (STUNKARD; MESSICK, 1988).

Essas mudanças são similares às vistas em pessoas que perdem peso com modificações no estilo de vida, assim, acredita-se que aumento na restrição cognitiva e diminuição da desinibição e fome é a chave para a regulação do consumo alimentar (SARWER *et al.*, 2008).

2.2 CIRURGIA BARIÁTRICA

Dentre o período de 2011 e 2018, o número de cirurgias bariátricas cresceu 84,73%, segundo levantamento divulgado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Em todo o ano de 2018, foram realizadas 63.969 cirurgias bariátricas, sendo 49.521 pela saúde suplementar (planos de saúde), conforme dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 11.402 cirurgias pelo Sistema

Único de Saúde (SUS) e 3.046 cirurgias particulares. Em 2019 houve um aumento de 7%, totalizando 68.530 procedimentos.

Porém, com a restrição de tratamentos cirúrgicos eletivos durante à pandemia da COVID-19, o número de cirurgias bariátricas realizadas pelo SUS caiu 69,9% em um ano, saindo de 12.568 em 2019, para 3.772 em 2020. Em 2021, até o mês de Maio, foram realizadas apenas 484 cirurgias pelo Sistema Único de Saúde. (SBCBM, 2021).

Já está comprovado que a cirurgia bariátrica é o tratamento que apresenta resultados mais consistentes na perda de peso e na remissão de comorbidades. As técnicas mais realizadas são o bypass gástrico em Y-de-Roux (BGYR) e a gastrectomia vertical em sleeve (WAGNER; ZAPAROLLI; ROSA; SCHIEFERDECKER; *et al.*, 2018). Pacientes com obesidade mórbida apresentam uma diminuição da expectativa de vida e um aumento da mortalidade por causa cardiovascular, que pode chegar a 190%. Nesse contexto, a cirurgia bariátrica é um recurso consistente proporcionando aos pacientes uma redução nos índices de mortalidade e melhora de comorbidades clínicas (ABESO, 2016).

A cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux é a padrão ouro e a mais utilizada no Brasil. Consiste em uma técnica mista com redução do volume gástrico e desvio do fluxo biliar (exclusão do duodeno e do jejuno proximal do trato intestinal) (DEBÉDAT; CLÉMENT; ARON-WISNEWSKY, 2019; SWEENEY; MORTON, 2014; WAGNER; ZAPAROLLI; ROSA; CRUZ; *et al.*, 2018).

A redução do tamanho do estômago e a modificação no sabor dos alimentos, faz com que a ingestão alimentar diminua. A cirurgia pode ainda afetar a absorção de gorduras e de alguns nutrientes devido à alterações no metabolismo biliar além de mudança vagal nos hormônios entéricos e adiposos (NGUYEN; VARELA, 2017; ULKER; YILDIRAN, 2019).

Modificações apenas no estilo de vida, promovem perda de 5-10% do peso inicial, com tendência de reganho de 30-50% do peso perdido no primeiro ano e o restante durante o segundo ano (WESTERVELD; YANG, 2016). Com a cirurgia bariátrica os resultados são maiores e mais duradouros, além de diminuir a mortalidade. No período de 12 a 18 meses pós-operatório a média de perda de peso é de 25-35% do peso inicial (BUCHWALD *et al.*, 2004; SARWER; DILKS; WEST-SMITH, 2011).

Após a cirurgia de BGYR há liberação exagerada de hormônios intestinais (PYY e GLP-1) com potencial efeito mediador nas mudanças e preferências alimentares assim como na perda de peso. Devido à função anorexígena dos hormônios PYY e GLP-1 nos primeiros dias já pode ser observada redução no apetite e início da perda de peso. Naqueles pacientes sem perda de peso efetiva, ou naqueles com ganho de peso, geralmente estes hormônios estão atenuados e não desempenham a função anorexígena desejada (FURTADO *et al.*, 2018).

Além de reduzir peso e gordura corporal, as evidências sugerem que a cirurgia bariátrica melhora parâmetros metabólicos, possivelmente devido à microbiota intestinal reestruturada, que por sua vez altera as interações microbiano-hospedeiro (DEBÉDAT; CLÉMENT; ARON-WISNEWSKY, 2019). As dietas e a mudança no peso corporal também podem ter um papel no efeito do BGYR na microbiota intestinal. Isso é importante porque um estudo mostrou que a restrição calórica contribui para os benefícios metabólicos a curto prazo da cirurgia BGYR em pacientes com obesidade e diabéticos tipo 2. No entanto, recentemente foi demonstrado que a população e a diversidade microbiana podem ser moduladas pela cirurgia, independente da variação na ingestão calórica (KONG *et al.*, 2013; LIPS *et al.*, 2014).

A cirurgia de BGYR desvia a maior parte do estômago do fluxo oral-intestinal, aumentando a exposição ao ácido que com a entrada de oxigênio no intestino delgado, favorece o crescimento de bactérias anaeróbias facultativas, tornando essa população única (SWEENEY; MORTON, 2013). Além disso, a microbiota típica do intestino delgado pode ser realocada para o intestino grosso devido ao fluxo mais rápido de nutrientes digeridos de forma incompleta para o intestino proximal (DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015).

Sugere-se que as alterações nas escolhas alimentares após o BGYR sejam devidas a, pelo menos em parte: (1) intolerâncias alimentares (2) prevenção de sintomas da síndrome de Dumping, (3) otimização da redução de peso, (4) alteração neuroendócrinas (5) aconselhamento nutricional e educação sobre escolhas saudáveis (MOLIN NETTO *et al.*, 2017).

Palmisano e colaboradores (2019) aplicaram um questionário de preferências alimentares em pacientes com obesidade, e perceberam que antes da cirurgia de BGYR havia preferências por alimentos com alta densidade energética e após a cirurgia, houve redução estatisticamente significativa nessas preferências. Além de no

período pré-operatório, os candidatos a cirurgia bariátrica relataram níveis aumentados de fome em comparação ao período pós-operatório.

A cirurgia de BGYR já está reportada por não somente diminuir a quantidade de comida ingerida, como também alterar o comportamento alimentar, influenciando preferências alimentares (MATHES; SPECTOR, 2012).

2.3 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota é o maior reservatório microbiano do corpo, colonizada por cerca de 100 trilhões de bactérias residentes principalmente no intestino grosso, as quais contribuem para a expressão de 3,3 milhões de genes microbianos únicos sendo conhecido como microbioma (ECKBURG *et al.*, 2005; KALLUS; BRANDT, 2012; LESER; MØLBAK, 2009). A microbiota é um órgão virtual dentro do hospedeiro, com profunda influência no desenvolvimento estrutural e funcional normal do sistema imunológico da mucosa do trato gastrointestinal (FOXX-ORENSTEIN; CHEY, 2012).

A flora intestinal desempenha inúmeras funções relevantes na manutenção da saúde do hospedeiro como processos para a obtenção de energia a partir de nutrientes, a biossíntese e metabolismo proteico, o desenvolvimento do sistema imunitário e a resistência à colonização por agentes patogênicos (BUTEL, 2014). A microbiota intestinal constitui um ecossistema simbiótico que mantém o equilíbrio homeostático do corpo humano (LIN *et al.*, 2017).

O primeiro contato com as bactérias ocorre durante o nascimento, e a época do desmame é o que contribui para mudança e enfim a composição da microbiota. As principais funções da microbiota começam a se manifestar no final do segundo ano de vida e compreendem a absorção de nutrientes, fermentação de alimentos, estimulação do sistema imunológico do hospedeiro e efeitos de barreira contra patógenos (FLOCH; RINGE; WALKER, 2017; GUARNER; MALAGELADA, 2003). Uma vez que uma composição estável é alcançada perto do final da adolescência, ela se mantém imutável até a idade adulta, quando é afetada por vários fatores extrínsecos, como dieta, idade, atividade física, ritmo circadiano, genética, medicamentos, pré e probióticos e estado geral de saúde. (FLINT, 2011; PALMISANO, S. S. *et al.*, 2019).

Essas bactérias, em um indivíduo saudável, podem ser classificadas em seis grupos: *Firmicutes* (incluindo cepas gram-positiva de *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Anaerostipes*, *Rosebuiira*, *Faecalibacterium*),

Bacteroidetes (incluindo cepas gram-negativa de *Bacteroidetes*, *Porphyromonas*, *Prevotella*), *Proteobacteria* (incluindo cepas gram-negativa como a *Enterobacteriaceae*), *Actinobacteria* (incluindo a gram-positiva *Bifidobacterium*), *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* (incluindo *Akkermansia*). Destas, mais de 90% são dos fila *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (LOZUPONE *et al.*, 2012; ULKER; YILDIRAN, 2019).

Nesses grupos estão inclusas aquelas que vivem em simbiose com o hospedeiro, desempenhando papel fundamental no desenvolvimento do sistema imune e metabólico, assim como aquelas potencialmente patógenas (ECKBURG *et al.*, 2005; LEE, Y. K.; MAZMANIAN, 2010; MURPHY *et al.*, 2010).

A microbiota foi recentemente descoberta como um potencial fator ambiental responsável pelo metabolismo energético, intimamente ligado a distúrbios metabólicos. O desequilíbrio na quantidade de bactérias benéficas e patogênicas leva à disbiose, a qual está fortemente ligada a pré-condições para o estabelecimento de várias doenças crônicas, como diabetes, obesidade, doença inflamatória intestinal (DII), artrite reumatoide, câncer, autismo e alergias (SEDIGHI *et al.*, 2017).

O aumento no número de bactérias gram-positivas, como o *Firmicutes*, que produzem butirato podem ser os “principais atores” na regulação das diversas cascatas de sinalização associadas ao metabolismo lipídico e glicêmico (TILG; MOSCHEN, 2014).

A relação entre microbiota intestinal e obesidade tem sido foco de vários estudos recentes, devido às bactérias desempenharem um papel fundamental nos mecanismos fisiológicos de digestão, regulação energética e armazenamento de gordura, porém ainda não há consenso de como e porque, na obesidade, a microbiota parece extrair mais energia dos alimentos (FESTI *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2017; PALLEJA *et al.*, 2016a; PALMISANO, S. S. *et al.*, 2019).

As diferenças microbiológicas que estão associadas a pacientes com obesidade provavelmente resultam da utilização de dieta hiperproteica, hiperlipídica e hiperglicídica, que é o padrão de dieta ocidental (BROWN *et al.*, 2012).

Não há dados conclusivos ainda sobre o efeito da intervenção cirúrgica bariátrica na microbiota intestinal e nos mecanismos que regulam seu processo (PALMISANO, S. S. *et al.*, 2019) porém, a composição microbiana está fortemente associada com a dieta para perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica que promove mudanças significativas em sua composição e que parece afetar o sucesso, ou a ineficácia do tratamento cirúrgico (FESTI *et al.*, 2014). Sugere-se ainda que os

microrganismos dominantes se adaptam rapidamente em uma situação de fome induzida pela cirurgia bariátrica (CAMPISCIANO *et al.*, 2018).

O desvio gástrico em Y-de-Roux, realizado na cirurgia, também induz uma diminuição semelhante na presença do filo de *Firmicutes*, mas promove adaptação microbiana mais ampla, devido às alterações anatômicas que aumentam a exposição do estômago remanescente ao ácido gástrico. O tempo de trânsito intestinal também é acelerado e há mudanças no pH intestinal, o que provavelmente afeta organismos aeróbios facultativos (GUYTON; ALVERDY, 2017; SALTIEL, 2016; TREMAROLI *et al.*, 2015).

Além da cirurgia bariátrica, a antisepsia intestinal pré-operatória é geralmente usada para reduzir as complicações relacionadas à infecção, e pode levar a alterações significativas na colonização de microrganismos na barreira epitelial, o que resulta em alterações gerais na microbiota intestinal (GUYTON; ALVERDY, 2017; SALTIEL, 2016; TREMAROLI *et al.*, 2015).

Alguns estudos mostram mudanças duradouras e efeitos a longo prazo na microbiota de pacientes após BGYR. Já é consenso de que a remodelação da comunidade microbiana ocorre principalmente nos primeiros três meses após a cirurgia, com pequenas alterações posteriormente (GUTIÉRREZ-REPISO *et al.*, 2019; TREMAROLI *et al.*, 2015).

A cirurgia bariátrica pode, portanto, ser considerada uma das maneiras eficazes de modular a microbiota intestinal. Embora as descobertas revelem que a cirurgia causa mudanças no perfil microbiano não se sabe se a alteração é consequência primária da cirurgia ou a efeitos secundários, como restrição calórica ou alterações de peso (EREJUWA; SULAIMAN; AB WAHAB, 2014). Essa alteração pode ser ainda inteiramente devida a alteração na composição da dieta pós-operatória (BELL, 2015).

Um aumento no grupo das *Bacteroidetes-Prevotella* foi observado após a perda de peso promovida pela cirurgia, em associação com aumento de espécies de *Faecalibacterium prausnitzii*, diretamente relacionada a redução na cascata inflamatória (FURET *et al.*, 2010). Há uma mudança evidente: após a cirurgia ocorre diminuição na proporção *Firmicutes/Bacteroidetes*, ou seja, aumento das bactérias anti-inflamatórias benéficas e redução de patógenos (FESTI *et al.*, 2014; PALMISANO, S. S. *et al.*, 2019).

Muitos são os efeitos benéficos da BGYR na microbiota intestinal, porém estudos como o de Graessler et al., 2013 e Palmisano et al., 2019 relataram aumento de bactérias patogênicas relacionadas a maior risco de câncer colorretal e inflamação intestinal. Estudos a longo prazo poderiam melhorar a compreensão desses processos patogênicos associados.

Vários fatores extrínsecos contribuem para o desenvolvimento da microbiota exclusiva a cada indivíduo, assim como a susceptibilidade a doenças. Alguns estudos têm mostrado que a dieta altera a comunidade microbiológica resultando em mudanças biológicas ao hospedeiro (BROWN *et al.*, 2012; ULKER; YILDIRAN, 2019).

Mudanças na dieta poderiam explicar 57% do total de variação na estrutura microbiana, enquanto mudanças genéticas representam não mais que 12%. Isso indica que a dieta tem um papel dominante na formação da microbiota intestinal, não apenas na quantidade, mas depende também da qualidade dos alimentos consumidos (BROWN *et al.*, 2012).

A energia provinda dos alimentos não é apenas a principal fonte para o ser humano, mas também para o ecossistema microbiano. A microbiota intestinal desempenha papel importante na coleta e armazenamento de energia para a obesidade, e a redução da riqueza de genes microbianos está associada ao seu desequilíbrio (COCKBURN; KOROPATKIN, 2016; DEEHAN; WALTER, 2016).

A microbiota humana, independentemente da idade, nacionalidade, sexo e índice de massa corporal do indivíduo, se enquadra em grupos funcionais que se diferem em composição filogenética, e podem responder de maneira diferente à dieta ou medicamentos, representando uma possível direção futura da caracterização da microbiota funcional (ARUMUGAM *et al.*, 2011; BROWN *et al.*, 2012).

A carga de nutrientes é uma variável chave que pode influenciar a microbiota intestinal humana, que por sua vez desempenha um papel na absorção de nutrientes e na regulação da extração de nutrientes (DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015). Dietas baseadas em plantas ou em animais respondem rapidamente a mudanças microbianas. Na dieta baseada em animais, a abundância de microrganismos tolerantes à bile aumentou e os níveis de *Firmicutes* que utilizavam polissacarídeos vegetais diminuíram (DAVID *et al.*, 2014).

Já dietas vegetarianas evitam o crescimento de bactérias potencialmente patógenas devido à maior quantidade de fibras, levando ao aumento de produção de AGCC por micróbios que diminuem o pH intestinal (DE FILIPPO *et al.*, 2010; ZIMMER

et al., 2012). A dieta mediterrânea mostrou modificações suficientes para causar efeitos benéficos na obesidade (DE FILIPPIS *et al.*, 2016).

A qualidade dos carboidratos e dos lipídeos pode alterar a função microbiana, assim como está relacionada à obesidade. Baixo consumo de fibras são atribuídos a enfraquecimento microbiano, o que também promove obesidade (COCKBURN; KOROPATKIN, 2016; DEEHAN; WALTER, 2016).

Dietas ricas em carboidratos complexos mostraram menos espécies patogênicas quando comparadas a dietas ricas em gordura e proteínas (SANTACRUZ *et al.*, 2009; WALKER *et al.*, 2011). Carboidratos complexos também aumentaram o nível de espécies benéficas de *Bifidobacteria*. Por outro lado, açúcar refinado mostrou crescimento excessivo de bactérias oportunistas, como *C. difficile* (DE FILIPPO *et al.*, 2010; ZIMMER *et al.*, 2012).

Diferentes grupos de alimentos podem responder diretamente a um tipo de grupo bacteriano específico. Por exemplo, o enterótipo *Bacteroides*, parecem derivar energia principalmente de carboidratos e proteínas através da fermentação, pois esses gêneros intimamente relacionados têm um potencial sacarolítico muito amplo e seus genes codificam enzimas envolvidas na degradação de substratos (galactosidases, hexosaminidases, proteases) (ARUMUGAM *et al.*, 2011).

A *Prevotella* é conhecida por ser enriquecida com dietas ricas em fibras (DAVID *et al.*, 2014) e assim como *Ruminococcus* são conhecidos por serem degradadores de mucina, este é enriquecido também em transportadores de membrana, principalmente de açúcares, indicando alta absorção de açúcar simples e está fortemente correlacionado com o estado de saúde individual (SEGANFREDO *et al.*, 2017).

O consumo a curto prazo de dietas compostas inteiramente de produtos animais ou vegetais altera a estrutura da comunidade microbiana e a expressão gênica. A dieta baseada em animais aumentou a abundância de microrganismos tolerantes à bile (*Alistipes*, *Bilophila* e *Bacteroides*) e diminuiu os níveis de *Firmicutes* que metabolizam polissacarídeos vegetais da dieta (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* e *Ruminococcus bromii*) (DAVID *et al.*, 2014).

Por fim, parece que o grupo *Bacteroidetes* está relacionado ao microbioma de carnívoros que são enriquecidos com genes de degradação de proteínas, enquanto o microbioma de herbívoros é enriquecido em genes necessários para quebra do amido (MUEGGE *et al.*, 2011).

Mudanças na dieta podem desempenhar um papel fundamental, como mostrado por Jumpertz et al., onde níveis basais de Bacteroidetes fecais aumentaram 20% em indivíduos com obesidade, quando submetidos a uma dieta hipocalórica ou após cirurgia bariátrica (JUMPERTZ *et al.*, 2011; MOUZAKI *et al.*, 2020).

Apesar do consumo alimentar influenciar a composição e a microbiota intestinal, ainda não se sabe se a composição microbiana pode influenciar nas escolhas alimentares (EREJUWA; SULAIMAN; AB WAHAB, 2014).

Pouco se sabe sobre os efeitos dos hábitos alimentares na população microbiana. Essa é uma área importante de investigação, uma vez que as escolhas alimentares modificam a composição da microbiota intestinal e poderiam também afetar a suscetibilidade de um indivíduo a várias doenças inflamatórias (BROWN *et al.*, 2012).

2.4 PROBIÓTICO

A palavra probiótico deriva da expressão grega *pro bios* que significa pró vida, sendo o princípio do benefício da utilização de bactérias na promoção de saúde ancestral, haja vista registros de que durante o século XII, o leite fermentado era considerado fonte de força e saúde, sendo o mesmo usado pelas mulheres mongolianas para pulverizar cavaleiros e seus cavalos para proteção durante as batalhas (BUTEL, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, conferem efeito benéfico ao hospedeiro (WHO, 2001). Para ser considerado um probiótico eficaz deve ter efeito benéfico comprovado no hospedeiro, segurança clínica comprovada, capacidade de colonização no trato gastrointestinal, ser resistente ao ácido gástrico e à bile e, manter suas características durante a incorporação da matriz (BUTEL, 2014).

Podem ser encontrados em alguns iogurtes, queijos, leites ou suplementos alimentares que normalmente contêm cepas de *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* gram-positivo (HAN; LIN, 2014).

Nos últimos 15 anos, a relação entre a microbiota intestinal e a obesidade (FLOCH; RINGE; WALKER, 2017) tornou-se um tópico de grande interesse. Dado que o microbioma intestinal tem um papel importante na manutenção do equilíbrio do metabolismo energético, e alterações no microbioma podem alterar a forma como o organismo lida com a energia, é plausível que essa interação dinâmica possa ser

manipulada favoravelmente com os probióticos, de forma a afetar os fatores relacionados à obesidade (FLOCH; RINGE; WALKER, 2017; LEY *et al.*, 2008)

A literatura tem mostrado que o uso de probióticos pode modificar a microbiota intestinal, com aumento da seletividade e quantidade de bactérias benéficas, sendo uma maneira eficiente e essencial para melhorar a eficácia do tratamento da obesidade (HAN; LIN, 2014; SHERF-DAGAN *et al.*, 2018b; SUZUMURA *et al.*, 2019; WOODARD *et al.*, 2009).

Já está claro, na literatura, que o efeito do probiótico sob o organismo depende de qual cepa e espécie foi utilizada, porém ainda não há consenso de qual é a mais adequada para cada objetivo (FESTI *et al.*, 2014).

Diferentes microrganismos são empregados como probióticos, e três principais espécies de gêneros possuem aplicação clínica: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces*. Os dois primeiros são bacterianos e possuem reconhecida eficácia na capacidade de fermentar carboidratos, produzindo ácido lático com função inibitória do crescimento de bactérias patogênicas e de piruvato, utilizado por microrganismos anaeróbios do cólon para a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). O segundo gênero do reino *Fungi* compreende espécies de leveduras, sendo a *Saccharomyces boulardii* a levedura não patogênica mais utilizada como probiótico (AMARA; SHIBL, 2015; MIZOK, 2015).

A diferença entre os microrganismos comensais e os patogênicos é fundamental no processo intestinal no qual os probióticos irão atuar, contudo, nem sempre essa diferença é assim simples, especialmente, em circunstâncias de vulnerabilidade do organismo hospedeiro (MURPHY *et al.*, 2010). Comumente, em experiências com probióticos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, o efeito probiótico é próprio de uma classe, de tal maneira que, tanto os benefícios como a segurança de um probiótico não sejam extrapoladas para outras espécies, tornando indispensáveis os estudos de avaliação (VANDENPLAS; HUYS; DAUBE, 2011; BUTEL, 2014).

A concepção sobre a distinção na colonização intestinal entre indivíduos justifica a realização de pesquisas que sugerem a utilização de probióticos na obtenção de vantagens à saúde de seu hospedeiro e, não obstante serem limitadas em humanos, há evidências de que o controle da microbiota intestinal deve ser considerado como terapêutica efetiva aplicada no controle da obesidade e de doenças metabólicas (WAGNER; ZAPAROLLI; ROSA; SCHIEFERDECKER; *et al.*, 2018).

Estratégias dietéticas para manipular a microbiota intestinal, particularmente o uso de probióticos e mudanças na dieta, são propostas para modificar rapidamente a flora e controlar a obesidade (ASTRUP, 2008; PALMISANO, S. S. *et al.*, 2019). Apesar da falta de dados sobre eventos adversos ao uso do probiótico (EREJUWA; SULAIMAN; AB WAHAB, 2014), os efeitos na diminuição de bactérias benéficas precisam também ser considerados (FESTI *et al.*, 2014).

O estudo de Sher-Dagan e colaboradores (2018) acompanhou por 6 meses pacientes no pós-operatório de gastrectomia vertical, consumindo probiótico e não notaram diferenças significantes entre o grupo controle e experimental. Já, Woodard e colegas (2009) acompanharam 40 pacientes pós-cirurgia BGYR tratados com probiótico por 6 meses e notaram melhor porcentagem de perda de excesso de peso, redução no crescimento bacteriano e melhora dos níveis de vitamina B12 em comparação com o grupo que recebeu placebo (HAN; LIN, 2014).

O uso da suplementação de probióticos aumenta a riqueza microbiana e aumenta a produção de metabólitos de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): acetato, butirato e propionato (GIRARD-PIPAU *et al.*, 2002). Estes aumentam a capacidade de coleta de energia (LIOU *et al.*, 2013), diminuem a lipogênese e adipogênese, reduzem inflamação e estresse oxidativo, aumentam a produção de hormônios intestinais e, reduzem o apetite devido ao aumento do GLP-1, e do Peptídeo YY (PPY) (ASTRUP, 2008).

Calikoglu e colaboradores (2021), demonstraram que mesmo após o BGYR, as concentrações de GLP-1 e PYY aumentaram com o uso de probióticos e foram ainda melhores quando utilizados simbióticos. Os autores sugeriram que as cepas bacterianas usadas como probióticos perdem sua eficácia devido à diminuição da acidez após o BGYR, enquanto os prebióticos se associam a aumento na perda de peso com efeitos imunomoduladores por meio de AGCC. Um aumento semelhante nos níveis de GLP-1 ocorre após a cirurgia bariátrica (CALIKOGLU *et al.*, 2021).

Muitos estudos têm mostrado diferenças hormonais após a cirurgia de BGYR, como aumento significativo nos níveis de GLP-1 e PYY (LE ROUX *et al.*, 2006). Enquanto a sensibilidade à insulina aumenta com a perda de peso induzida pela dieta, as respostas pós-prandiais à insulina diminuem. Isso é oposto após BGYR, porque a resposta pós-prandial à insulina aumenta em paralelo com o aumento na liberação de GLP-1 (MINGRONE; CUMMINGS, 2016). Também é possível que um aumento induzido pela perda de peso na sensibilidade à insulina do cérebro contribua para

mudanças no comportamento alimentar, pois a insulina regula a sinalização da dopamina no cérebro em áreas-chave que controlam o apetite e a recompensa (PEPINO *et al.*, 2014).

Estudos sugerem ainda que a suplementação com probiótico tem benefício na redução da circunferência abdominal, peso corporal e IMC quando comparados ao grupo placebo (SUZUMURA *et al.*, 2019). Contudo, este estudo incluiu amostra relativamente pequena e o resultado pode, então, ser insignificante.

Essas mudanças que acontecem devido ao uso do probiótico, induzem mudanças rápidas, mas sem evidências de mudanças duradouras após a suspensão do uso. Posto isso, o uso do probiótico como tratamento para obesidade não é convincente além de pouco efetivo (BELL, 2015).

As Bifidobactérias são elementos naturais do intestino humano e ocorrem em concentrações de 10^9 a 10^{11} células/g de fezes. Caracterizam 91% do total da população intestinal durante as primeiras etapas da vida. Sua sobrevivência no trato gastrointestinal se relaciona à sua função estimuladora do sistema imune (SB BOGSAN, 2013).

O gênero *Bifidobacterium* são membros importantes das populações bacterianas comensais do trato gastrointestinal, vaginal e cavidade oral. Devido ao seu metabolismo anaeróbio e sensibilidade ao oxigênio, as Bifidobactérias, no trato gastrointestinal, localizam-se predominantemente no cólon. Seus efeitos homeostáticos e benéficos incluem proteção contra patógenos, aumento da barreira intestinal, síntese de vitaminas hidrossolúveis, digestão de oligo e polissacarídeos vegetais, suprimem a produção de metabólitos potencialmente tóxicos e carcinogênicos e, por meio da modulação da resposta imune do hospedeiro, promovem um ambiente anti-inflamatório (LEE, J.-H.; O'SULLIVAN, 2010; TURRONI *et al.*, 2016).

Já os Lactobacilos são bactérias gram-positivas e anaeróbias facultativas, prevalentes no intestino delgado, que inibem o crescimento de microrganismos patogênicos a partir da sua capacidade antagônica nos sítios de ligação e nutrientes, resultando na redução dos ácidos orgânicos, redutores do pH intestinal, retardando o seu desenvolvimento (FLESCHE; POZIOMYCK; DAMIN, 2014). São capazes de produzir um composto, também conhecido como bacteriocina, com atividade antimicrobiana contra bactérias anaeróbias, como *Clostridium*, *Bacteroides* e

Bifidobacterium, além de *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Salmonella* (LEE, J.-H.; O'SULLIVAN, 2010; TURRONI *et al.*, 2016).

Estudos mostram efeitos benéficos em pacientes com síndrome metabólica, ao utilizarem cepas do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (FESTI *et al.*, 2014), apesar de seu efeito depender também da abundância inicial da bactéria no organismo humano (VENKATARAMAN *et al.*, 2016).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo clínico experimental, prospectivo, randomizado, placebo controlado e duplo-cego, realizado em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, no período de Fevereiro a Novembro de 2020, em uma clínica de cirurgia bariátrica e metabólica localizada na cidade de Curitiba- PR.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo é parte da pesquisa “Efeitos dos probióticos na redução da gordura hepática em pacientes obesos submetidos à cirurgia de redução do estômago”. Inserido na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos sob número U1111-1243-8020 (REBEC), e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Positivo, sob número de parecer 3.586.811 e CAEE 20146819.5.1001.0093 conforme Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3.3 AMOSTRA

Foram convidados a participar da pesquisa pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 59 anos, com Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 40 kg/m² ou 35 kg/m² com uma ou mais comorbidades graves relacionadas com a obesidade (ABESO, 2016) e candidatos à cirurgia bariátrica pela técnica Bypass Gástrico em Y-de-Roux.

O tamanho amostral foi calculado no poder do teste de 80%, baseado no teste t para comparação de duas amostras independentes (COCHRAN, 2007). A amostra esperada foi de 17 indivíduos em cada grupo, chegou-se então a um poder amostral de 75%, considerando uma diferença de um desvio padrão nas médias, nível de significância de 5% com a amostra aqui encontrada.

Foram excluídos do estudo pacientes candidatos a outras técnicas cirúrgicas, candidatos à reoperação ou correção cirúrgica, que tenham utilizado antibiótico ou suplementação com probióticos, simbióticos, fórmulas fitoterápicas nos últimos 2 meses ou que não façam uso adequado do placebo/probiótico por 1 ou mais dias consecutivos. Foi restrito aos indivíduos a ingestão de outras formas de

suplementação de probióticos, sendo questionados (como forma de controle) sobre a adesão à intervenção quinzenalmente, sempre na entrega da nova remessa.

3.4 INTERVENÇÃO

Aqueles que atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 2). Foram adicionados em uma planilha específica, posteriormente randomizada de forma aleatória pela farmacêutica responsável pela elaboração dos produtos, separados em grupo intervenção (probiótico) e grupo controle (placebo). As pesquisadoras e pacientes não souberam a qual grupo os indivíduos pertenciam até o final do estudo.

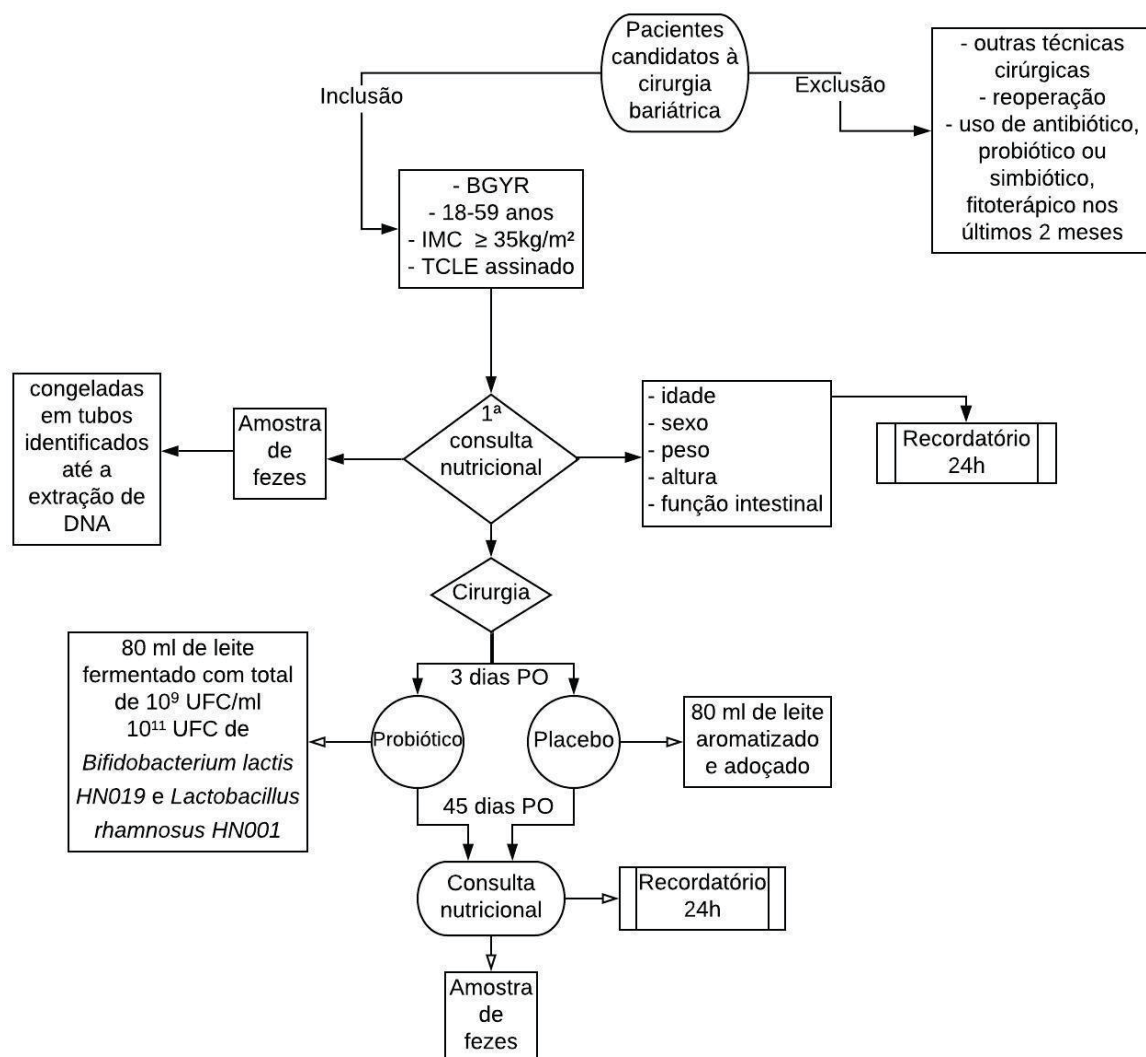
Os probióticos ou placebos foram identificados em grupos com bolinha e grupo sem bolinha. Somente após a análise estatística final foi fornecido aos pesquisadores responsáveis o código de identificação dos produtos. A responsável por adicionar o placebo e o probiótico em embalagens iguais, com as devidas identificações, foi uma farmacêutica que não participou da coleta de dados.

Cada participante recebeu, durante um período de 45 dias, com início médio no terceiro dia de pós-operatório, a suplementação de probióticos (80 ml de leite fermentado com lactose e açúcar, adoçados com stevia, contendo concentrações de 10^9 UFC/ml, totalizando no volume supracitado, a concentração de 10^{11} UFC de *Bifidobacterium lactis* HN019 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001) ou o placebo (leite aromatizado e adoçado com stevia). Ambos foram desenvolvidos pelo Programa em Ciência e Tecnologia de Leite e Derivados da UNOPAR/Londrina. Estes foram entregues em três vezes de 15 unidades pelas próprias pesquisadoras no consultório utilizado para a coleta de dados ou levados até a casa de cada paciente, armazenados e refrigerados entre 8 e 13°C.

3.5 ANAMNESE

Na primeira consulta de nutrição no período pré-operatório foram coletados dados de idade, sexo, história mórbida atual, medicamentos utilizados, peso e altura. Os dados antropométricos foram repetidos após 45 dias de cirurgia (Figura 1).

Figura 1 - FLUXOGRAMA DA COLETA DE DADOS



BGYR: Bypass Gástrico em Y-de-Roux; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; IMC: Índice de Massa Corporal; HMA: História Mórbida Atual; HMF: História Mórbida Familiar; PO: pós-operatório; UFC: Unidade Formadora de Colônia.

FONTE: A autora (2021).

3.6 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Para a caracterização da amostra foram aferidos peso e altura e calculados o índice de massa corporal (IMC) e o excesso de peso corporal (EP).

A altura foi aferida juntamente com o peso por meio do aparelho de bioimpedância InBody 270®, instalada sobre superfície lisa, plana e afastada da parede. A aferição do peso seguiu o protocolo estabelecido pelo SISVAN (2011). O IMC foi calculado e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (1995).

O excesso de peso e o percentual de perda de excesso de peso (%PEP) foram calculados a partir de fórmulas propostas por Deitel, Gawdat e Melissas (2007): Excesso de peso = Peso atual – Peso ideal (foi utilizado como valor de referência IMC = 25 kg/m²). E a %PEP = (Peso pré-operatório – peso atual/Peso pré-operatório – peso ideal) x 100. Essas variáveis foram avaliadas em dois momentos: antes e 45 dias após o procedimento cirúrgico

3.7 DADOS DIETÉTICOS.

Os dados dietéticos foram coletados por meio do Recordatório 24 horas a fim de categorizar o perfil alimentar. As pesquisadoras, profissionais treinadas, coletaram os dados de consumo alimentar das últimas 24 horas. Tais dados foram coletados relativos ao mesmo dia da coleta da amostra de fezes, tanto no período pré-operatório como após 45 dias da cirurgia.

Todos os recordatórios foram criticamente revisados e padronizados em medidas caseiras (em gramas ou mililitros) com base no Manual Fotográfico de Quantificação Alimentar (CRISPIM et al, 2017). Após a padronização, os dados foram digitados no software ERICA (Estudos de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes), que foi desenvolvido especificamente para a entrada de dados de recordatório 24h. Em seguida, por meio do programa estatístico SPSS versão 22®, as informações inseridas no software foram associadas à Tabela de Composição Nutricional de Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE 2008-2009 (IBGE, 2011), e completadas com informações dos rótulos de alimentos não presentes da tabela, gerando um banco de dados contendo os alimentos consumidos por participante e a composição nutricional destes para 100 gramas do alimento. Por fim, foi calculada a quantidade de energia, macronutrientes e fibras totais de cada alimento com base na quantidade de alimento consumido por participante.

3.8 AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA

A presença dos microrganismos foi verificada por análise de qPCR em tempo real. Após a coleta de fezes dos pacientes, as amostras foram imediatamente congeladas em tubos identificados até a extração de DNA.

3.8.1 Extração de DNA fecal

O DNA fecal foi extraído a partir de amostras de fezes coletadas antes e 45 dias após a cirurgia e intervenção com probióticos/placebo. A extração de DNA total foi realizada usando o sistema comercialmente disponível *QIAamp® DNA Stool Mini Kit* (*Qiagen, USA*), seguindo as recomendações do fabricante. Brevemente, 200 mg de fezes foram pesadas, incubadas com tampão de lise por 5 minutos a 95°C e centrifugadas a 14000 rpm por 1 minuto. O sobrenadante coletado foi incubado com inibidor de toxinas e DNAses e centrifugado a 14000 rpm por 3 minutos, então 200 µL do sobrenadante recuperado foram incubados com tampão de lise contendo proteinase K. Foram adicionados 200 µL de etanol absoluto à amostra e realizada transferência para *QIAamp spin column* para separação do DNA precipitado, seguido de sucessivas lavagens com tampão contendo etanol. Por fim, o DNA isolado foi diluído em 200 µL de tampão próprio do kit. O DNA total extraído foi quantificado em espectrofotômetro *NanoVue Plus* (*GE Life Science, USA*).

3.8.2 Determinação da microbiota intestinal por qPCR

Para detectar a presença dos microrganismos na microbiota intestinal, as amostras de DNA extraídas de fezes coletadas dos pacientes nos tempos pré e pós cirúrgicos, foram amplificadas por qPCR em tempo real utilizando iniciadores específicos para detecção dos genes de bactérias do gênero *Ruminococcus* (*Foward* 5'GAGTGAAGTAGAGGTAAGCGGAATTC3' e *Reverse* 5'GCCGTACTIONCCCCAGGTGG3'), *Lactobacillus* grupo (*Foward* 5'AGCAGTAGGGAATCTTCCA3' e *Reverse* 5'CACCGCTACACATGGAG3'), *Prevotella* grupo (*Foward* 5'CGAACAGGATTAGATACCC3' e *Reverse* 5'CTTTGAGTTTCACCGTTG3'), filo *Bacteroides* (*Foward* 5'CCTTCGATGGATAGGGGTT3' e *Reverse* 5'CACGCTACTTGGCTGGTTCAG3'), *Clostridium* cluster XI (*Foward* 5'GAGCCGTAGCCTTTCACT3' e *Reverse* 5'ACGCTACTTGAGGAGGA3'), HN001 (*Foward* 5'CGCTTAGGACTCAGGATACA3' e *Reverse* 5'GCTTGCAGTCAGATTTTCAGTA3'), HN019 (*Foward* 5'CCCTTTCCACGGGTCCC 3' e *Reverse* 5'AAGGGAAACCGTGTCTCCAC3') e bactérias totais (*Foward* 5'TCCTACGGGAGGCAGCAGT3' e *Reverse* 5'GGACTACCAGGGTATCTATCCTGTT 3'). A amplificação foi realizada utilizando kit comercialmente disponível *GoTaq® PCR Master Mix* (*Promega, USA*) em um volume final de 10 µL por reação contendo 10 pM do oligonucleotídeo e 50ng do DNA extraído

das amostras. Todas as amplificações foram realizadas em duplicata, e reações sem DNA de amostra foram utilizadas como controle negativo. As condições da PCR foram 95°C por 2 minutos, seguido de 40 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto, seguido de uma curva de dissociação indo de 55°C a 99°C com aquecimento de 0,5°C por segundo realizadas em termociclador *StepOne Plus™ Real-Time PCR System* (Applied Biosystems, USA).

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Toda a análise estatística foi realizada sem conhecimento das pesquisadoras responsáveis sobre a identificação dos componentes que continham em cada opção.

O efeito do probiótico em cada variável resposta foi analisado ajustando-se os efeitos de sexo, idade e índice de massa corporal (no pré-operatório). Modelos de regressão marginais (YAN & FINE, 2004) foram ajustados, e o efeito da interação entre grupo (probiótico ou placebo) e período (pré ou pós operatório) foi analisado. O probiótico somente teve efeito comprovado quando o efeito de interação foi significativo, ou seja, quando os dois grupos apresentaram diferentes variações do pré para o pós operatório. Todas as conclusões foram baseadas em um nível de significância de 5%. O método de quase-verossimilhança foi utilizado com o objetivo de lidar com variâncias heterogêneas, não-normalidade e medidas correlacionadas resultantes dos pares de observações produzidos por cada paciente. Erros padrões robustos, do tipo sanduíche, foram calculados com o objetivo de contornar possíveis especificações incorretas.

As correlações entre os consumos de macronutrientes foram analisadas usando análise de componentes principais (*principal component analysis – PCA*) (JOHNSON, 2014). Os percentuais da variação total explicados pelos componentes foram considerados para decidir o número de componentes principais a serem analisados. Então, procedeu-se com a análise das correlações para as diferenças nas contagens de bactérias (pós-pré) e as diferenças de consumos de macronutrientes, baseado nos resultados da PCA.

A análise de microrganismos na microbiota fecal foi realizada por $2^{-\Delta\Delta Ct}$ relativo em comparação com os valores de bactérias totais amplificados e estão expressos em médias de *fold change* em relação ao grupo placebo e/ou em relação ao período pré operatório.

Todas as análises foram realizadas no *software* estatístico R, versão 4.0.2. As bibliotecas *geepack* (HØJSGAARD; HALEKOH & YAN, 2006) e *emmeans* (RUSSEL, 2020) foram usadas nos ajustes dos modelos de regressão extração dos efeitos estimados. A biblioteca *psych* (REVELLE, 2020) foi usada para a PCA.

4 RESULTADOS

4.1 AMOSTRA

Inicialmente foram incluídos no estudo 57 indivíduos, porém 25 foram excluídos, por complicações cirúrgicas (4), interrupção do consumo de probiótico/placebo (6), cancelamento do procedimento cirúrgico (8), e inconsistência de dados (7).

Permaneceram então 32 indivíduos, 16 foram randomizados no grupo placebo e 16 no grupo probiótico. Dentre esses, 05 foram excluídos da análise da microbiota por não coleta fecal e 01 da análise de consumo alimentar, por dados incompletos.

Em relação aos dados demográficos (Tabela 1), os grupos se apresentaram homogêneos em relação a gênero, idade, peso e IMC, em ambos os períodos analisados, assim como a evolução de porcentagem de perda de excesso de peso (PEP).

Tabela 1 - Caracterização dos indivíduos acompanhados no estudo

Variável	Total (Média±SD)	Grupo placebo (Média±SD)	Grupo probiótico (Média±SD)	P-valor
Participantes	32	16	16	0,462
Gênero (M/F)	10/22	4/12	6/10	0,703
Idade (anos)	38,8±7,97	40,12±10,16	37,5±4,93	0,363
Peso pré-op (Kg)	115±18,77	114,32±18,88	115,71±19,2	0,838
IMC pré-op (Kg/m ²)	40,4±4,56	40,23±4,92	40,56±4,31	0,841
Peso pós-op (Kg)	93,79±12	93,27±11,1	94,89±13,09	0,732
IMC pós-op (Kg/m ²)	33,68±3,45	33,39±2,67	34,24±4,20	0,540
%PEP	41,78±9,1	41,93±18,06	41,63±19,78	0,938

M: masculino; F: feminino; Kg: quilograma; m: metro; IMC: índice de massa corporal; pré-op: período pré-operatório; pós-op: período pós-operatório; %PEP: porcentagem de perda de excesso de peso

SD: desvio padrão; P-valor: teste t para duas amostras independentes

4.2 MICROBIOTA INTESTINAL

Dos 32 pacientes avaliados, foi possível analisar os dados de composição da microbiota intestinal de 27 deles, sendo 14 do grupo placebo e 13 do grupo probiótico.

Segundo os dados das análises das cepas utilizadas no suplemento probiótico (Tabela 2), percebe-se que HN019 no grupo placebo permaneceu negativo no pós-

operatório, enquanto no grupo suplementado com probiótico apresentou um crescimento significativamente superior ao do grupo controle (placebo) ($p=0,003$).

Tabela 2 – Crescimento das cepas probióticas

Cepa		Placebo (SEM)	Probiótico (SEM)	P-valor^b
HN001	Pré-op	-1.868 (0.430)	0.104 (0.828)	0.268
	Pós-op	-8.222 (0.566)	3.212 (6.876)	0.238
	P-valor ^a	<0.001	0.697	
HN019	Pré-op	-0.790 (0.530)	0.922 (1.459)	0.2887
	Pós-op	-4.999 (1.209)	2.503 (1.821)	0.003
	P-valor ^a	0.008	0.506	

SEM: erro padrão das médias; a: pré-operatório vs pós-operatório. b: grupo placebo vs grupo probiótico; P-valor: teste t para duas amostras independentes

Ao se analisar o grupo placebo (Tabela 3), é possível inferir o efeito do procedimento cirúrgico. Houve diminuição significativa de 2,67 e 4,49 vezes de *Prevotella* e *Bacteroidetes*, respectivamente; e 2,32 vezes de *Ruminococcus*. Além disso, a cirurgia diminuiu significativamente 2,03 vezes o *Clostridium*.

Tabela 3 – Crescimento dos grupos bacterianos

Microorganismo		Placebo (SEM)	Probiótico (SEM)	P-valor^b
Prevotella	Pré-op	-1,927 (0,678)	-1,789 (1,768)	0.578
	Pós-op	-5,162 (1,246)	-2.078 (1,781)	0.175
	P-valor ^a	0,006	0,306	
Ruminococcus	Pré-op	-2,070 (1,072)	-1,773 (2,609)	0.716
	Pós-op	-4.806 (2,709)	1.618 (2,719)	0.113
	P-valor ^a	0,098	0,569	
Bacteroidetes	Pré-op	-1.189 (0,711)	1.281 (1,108)	0.075
	Pós-op	-5.346 (0,997)	-4,501 (0,729)	<0.001
	P-valor ^a	0,003	0,045	
Clostridium	Pré-op	-3.503 (0,581)	3.795 (1,845)	0.002
	Pós-op	-7.124 (0,882)	-2.747 (2,425)	0.115
	P-valor ^a	0,003	0,045	

SEM: erro padrão das médias; SD: desvio padrão; P-valor: teste t para duas amostras independentes; a: pré-operatório vs pós-operatório. b: grupo probiótico vs grupo placebo

Em relação aos grupos bacterianos estudados, observou-se que (Tabela 3) após a cirurgia, a diminuição do grupo Prevotella foi 2,48 vezes menor do que o observado no grupo placebo, e apresentou-se 2,97 vezes em maior quantidade para Ruminococcus. Ainda, observou-se diminuição significativa de Bacteroidetes após a cirurgia, em ambos os grupos, sendo significativamente menor que a observada no grupo placebo. Ao comparar apenas o grupo probiótico, observa-se que após a cirurgia houve diminuição de 1,16 vezes no grupo Prevotella e aumento de 3,51 vezes no gene Ruminococcus.

4.3 CONSUMO ALIMENTAR

Dentre os recordatório de 24 horas entregues, 62 deles foram analisados, sendo 31 de cada período do estudo, 15 do grupo placebo e 16 do grupo probiótico. A distribuição dos macronutrientes e fibras alimentares em ambos os grupos foi estatisticamente similar para todas as variáveis analisadas e evoluiu de forma similar entre os períodos analisados (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados de consumo alimentar por grupo

	Grupo placebo (Média±SD)	Grupo probiótico (Média±SD)	P-valor
Pré-operatório			
Energia (kcal)	1497,6±847,65	1727,31±740,0	0,421
Proteína (g)	72,21±48,8	89,9±38,5	0,266
Lipídeos (g)	53,61±36,3	70,44±38,6	0,214
Carboidrato (g)	176,52±84,52	179,49±75,0	0,917
Fibras (g)	12,43±5,91	13,63±7,1	0,607
Pós-operatório			
Energia (kcal)	948,25±374,7	806,97±418,3	0,322
Proteína (g)	59,45±25,7	52,46±29,8	0,484
Lipídeos (g)	35,18±20,3	24,95±22,5	0,187
Carboidrato (g)	100,82±48,14	95,11±39,0	0,715
Fibras (g)	6,52±3,60	8,39±3,4	0,147

Kcal: quilocaloria; g: gramas; SD: desvio padrão; P-valor: teste t para duas amostras independentes

Quando comparado o período pré-operatório e após 45 dias de cirurgia, no grupo que recebeu a intervenção visualizou-se uma queda significativa ($p < 0,05$) no consumo energético, proteico, lipídico e glicídico. Já no grupo placebo essa queda foi significativa apenas no consumo de carboidratos e fibras (Tabela 5).

Tabela 5 - Dados de consumo alimentar por período estudado

	Pré-operatório Média±SD	Pós-operatório Média±SD	P-valor
Grupo Placebo (n:15)			
Energia (kcal)	1497,6±847,65	948,25±374,7	0,240
Proteína (g)	72,21±48,8	59,45±25,7	0,363
Lipídeos (g)	53,61±36,3	35,18±20,3	0,087
Carboidrato (g)	176,52±84,52	100,82±48,14	0,004
Fibras (g)	12,43±5,91	6,52±3,60	0,002
Grupo Probiótico (n:16)			
Energia (kcal)	1727,31±740,0	806,97±418,3	0,000
Proteína (g)	89,9±38,5	52,46±29,8	0,005
Lipídeos (g)	70,44±38,6	24,95±22,5	0,000
Carboidrato (g)	179,49±75,0	95,11±39,0	0,000
Fibras (g)	13,63±7,1	8,39±3,4	0,015

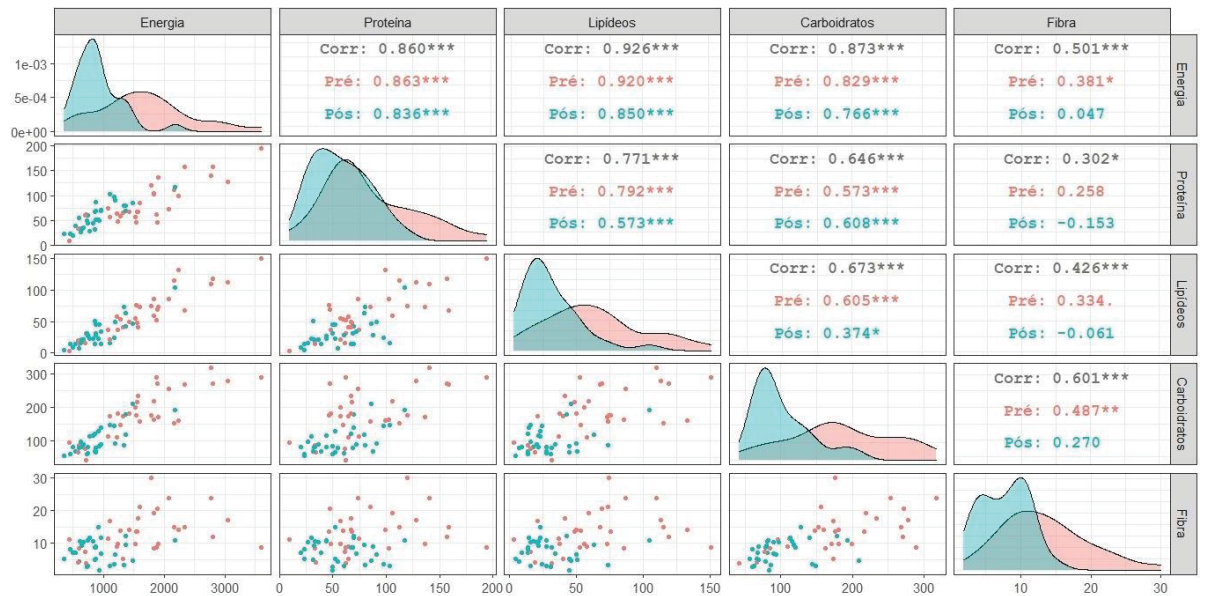
Kcal: quilocaloria; g: gramas; SD: desvio padrão; P-valor: teste t para duas amostras independentes

Na análise do padrão alimentar nos períodos estudados (Figura 2), o consumo calórico está fortemente correlacionado ao consumo dos macronutrientes. Ainda em relação ao consumo de fibras, observou-se correlação, não significativa, positiva com calorias e carboidratos, e negativa com lipídeos e proteínas, no pós-operatório, corroborando com o decréscimo no consumo geral no período posterior à cirurgia (Tabela 5).

No período pré-operatório foi observado que os pacientes com maior consumo calórico, foram os que consumiram em maior quantidade alimentos ricos em lipídeos, seguido de proteína e enfim de carboidrato, tal métrica se repetiu no pós-operatório (Figura 2).

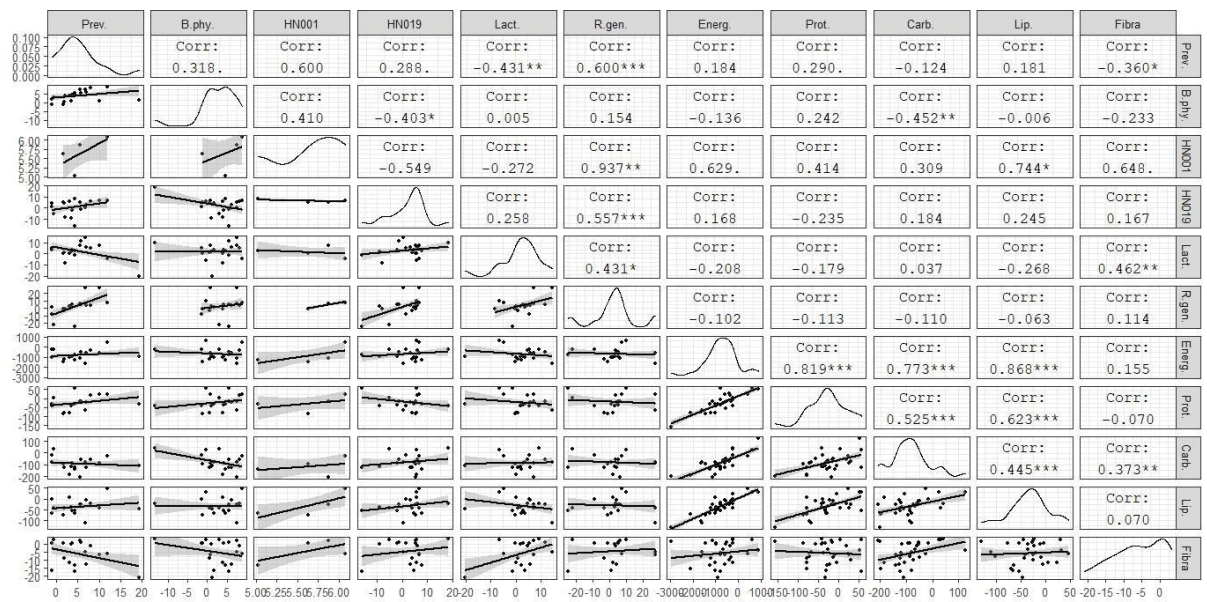
Já na Figura 3, pode ser demonstrada correlações entre o consumo alimentar e os grupos bacterianos, tais correlações foram fracas ou muito fracas, apenas notou-se que o grupo *Bacteroidetes* apresentou correlação negativa moderada ao consumo de carboidratos.

Figura 2 - Correlação entre energia, macronutrientes e fibras



FONTE: A autora (2021)

Figura 3 - Correlação do consumo alimentar com os grupos bacterianos



FONTE: A autora (2021)

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi composto, em sua maioria, por mulheres com idade média de 38 anos e IMC pré-cirúrgico acima de 40kg/m², com redução média do peso corporal de 20kg após 45 dias do procedimento cirúrgico. Os grupos se apresentaram homogêneos em relação ao gênero e não foram avaliados separadamente, uma vez que Sanchez e colaboradores (2014), mostraram não haver diferença entre os sexos durante as fases do estudo com *Lactobacillus rhamnosus* em 24 semanas (SANCHEZ *et al.*, 2014).

Ao analisar o grupo placebo nos dois momentos, pode-se observar a influência do procedimento cirúrgico sob a microbiota. Encontrou-se redução significativa em Bacteroidetes, corroborando a outros estudos (FURET *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2008), onde o BGYR resultou em aumento de Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes. Curiosamente, na técnica de sleeve, o resultado foi ao contrário, aumento de Bacteroidetes e redução na abundância de Firmicutes (DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015).

Foi observado ainda que a cirurgia se associou a redução na quantidade de Ruminococcus, igualmente a um estudo em pacientes após cirurgia de gastrectomia por sleeve (GUO *et al.*, 2018), onde foi ressaltada queda nos níveis de Firmicutes e Clostridium.

Bem como ao encontrado na literatura (DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2018; JIANG *et al.*, 2016; PATRONE *et al.*, 2016; SHAO *et al.*, 2017), no presente estudo houve diminuição significativa de Clostridium após a cirurgia. A redução desse gênero era esperada visto que, como a produção de butirato parece ser uma característica subjacente dentro da ordem Clostridiales, uma mudança significativa na população dessas bactérias aumentaria o metabolismo do hospedeiro. Além disso, a bactéria anaeróbia gram-positiva *Clostridium difficile* causa infecções intestinais responsáveis por sintomas que variam de diarreia leve a colite fulminante (BORDELEAU; BURRUS, 2015).

Enquanto alguns autores defendem que a própria cirurgia ou o benefício metabólico conferido por ela permitem a modulação da microbiota intestinal (FALCINELLI *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2018; PATRONE *et al.*, 2016) outros defendem que as mudanças microbianas após o BGYR são inteiramente devidas às alterações anatômicas no trato gastrointestinal (BELL, 2015; DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2018; PALLEJA *et al.*, 2016b).

Como a cirurgia bariátrica, por si só, parece não ser suficiente para restaurar e modular completamente a microbiota intestinal, os probióticos podem desempenhar um papel neste processo (SWIERZ *et al.*, 2020). Seu uso tem sido cada vez mais comum após cirurgias bariátricas a fim de alcançar melhores resultados cirúrgicos, metabólicos e enzimáticos, modular o estado inflamatório, acentuar a perda de peso e modificar até a homeostasia energética (GOMES *et al.*, 2017; KARBASCHIAN *et al.*, 2018; WAGNER *et al.*, 2020).

Em seguida à intervenção aqui apresentada, com *Bifidobacterium lactis* HN019 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001, pós-BGYR, notou-se redução na quantidade de *Prevotella* e *Bacteroidetes*; e aumento de *Ruminococcus*. Semelhantemente ao encontrado por Qian e colaboradores, em 2019, onde a abundância relativa de 17 espécies, predominantemente pertencentes às famílias *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* da ordem *Clostridiales* e do filo *Firmicutes* foi aumentada e duas espécies pertencentes ao filo *Bacteroidetes* reduziram após a suplementação de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Enterococcus faecalis* em comparação ao grupo placebo (QIAN *et al.*, 2019).

Resultados similares foram reportados por Sherf-Dagan e colaboradores que acompanharam pacientes operados pela técnica de gastrectomia laparoscópica sleeve por 6 meses e encontraram *Proteobacteria*, *Actinobacteria* e *Collinsella* em quantidades estatisticamente maiores no grupo que utilizou um probiótico comercial (SHERF-DAGAN *et al.*, 2018b; SWIERZ *et al.*, 2020)

Outro estudo utilizou suplementos com cepa de *Lactobacilos* em pacientes pós-BGYR do enterótipo *Firmicutes*, e notou maior perda de peso e menor crescimento bacteriano do que nos pacientes também pós-BGYR que receberam placebo (SWEENEY; MORTON, 2013). Já em indivíduos classificados no enterótipo *Prevotella*, o uso de probióticos melhorou padrões antropométricos e bioquímicos, além de causar efeito benéfico na riqueza microbiana (SONG *et al.*, 2020).

Após a análise dos recordatório 24 horas de consumo alimentar, foi possível visualizar redução no consumo energético, proteico, lipídico e glicídico nos pacientes que utilizaram o probiótico. Já no grupo placebo, essa redução foi apenas em carboidrato e fibras. Após a cirurgia, uma melhora importante nos hábitos alimentares já fora registrada, com redução significativa nas preferências por carboidratos e gorduras, afetando também a composição da microbiota (PALMISANO, S. *et al.*, 2020).

A dieta pós BGYR é composta por períodos de alimentação líquida, pastosa, branda e apenas próximo aos 40 dias é liberada a dieta livre. Assim, no período anterior aos 40 dias as frutas e verduras devem ser liquidificadas ou cozidas (GRIFFIN *et al.*, 2017) o que explica a diminuição no consumo total de fibras. Ainda em relação ao consumo de fibras, observou-se correlação positiva em calorias e carboidratos, e negativa em lipídeos e proteínas, no pós-operatório, corroborando com o decréscimo no consumo geral no período posterior à cirurgia.

O consumo de proteína foi correlacionado com o consumo de lipídeos no pré-operatório, o que sugere maior consumo de carnes gordas. Já no pós-operatório essa relação decaiu, enquanto a relação entre proteínas e carboidratos aumentou. Em relação ao consumo de fibras, a correlação foi moderada quando comparada ao consumo de carboidratos no período pré cirúrgico, mas torna-se fracamente correlacionado no pós-operatório, indicando boa aderência à dieta inicial pós-operatória, pobre em alimentos fibrosos.

A cirurgia bariátrica, especialmente a BGYR, não diminui somente a quantidade de alimento ingerido, como também altera o comportamento alimentar, influenciando preferências alimentares (MATHES; SPECTOR, 2012). Corroborando a isso, o estudo de Pepino e colaboradores (2013) comparou duas técnicas cirúrgicas (BGYR e Sleeve), procedimentos cirúrgicos radicalmente diferentes, e ambos causaram mudanças semelhantes nos comportamentos alimentares, sugerindo então que as mudanças na ingestão alimentar e na perda de peso foram os principais responsáveis por essas mudanças.

Estudos demonstraram que a redução de peso após a cirurgia bariátrica foi associada a melhor controle no desejo de comer doces e lanches tipo *fast-food*. Em pacientes pós BGYR houve modificação na percepção do paladar, caracterizado por uma rápida mudança na palatabilidade do doce de agradável para desagradável ao experimentar repetidamente a sacarose, além de redução da influência das emoções no comportamento alimentar (LEAHEY *et al.*, 2012; PEPINO *et al.*, 2014).

Já Leahey e colaboradores (2012), mostraram que, embora a cirurgia bariátrica esteja associada a reduções significativas nos desejos específicos e no consumo dos alimentos desejados, os desejos não “normalizam” após a cirurgia. Em vez disso, os pacientes submetidos à cirurgia continuam a experimentar níveis relativamente altos de desejos por comida, indicando que o procedimento cirúrgico e as restrições

dietéticas associadas podem ajudar os pacientes a apenas resistir a esses desejos (FERNANDES *et al.*, 2016; LEAHEY *et al.*, 2012).

As práticas dietéticas de longo prazo desempenham papel importante na determinação do ambiente seletivo que a microbiota intestinal enfrenta, em última análise, influenciando a composição e a diversidade dos táxons mantidos dentro da comunidade microbiana intestinal. Indivíduos sem restrições dietéticas prescritas ou auto impostas mantiveram a microbiota fecal menos diversa do que aqueles que aderiram a uma dieta rica em vegetais e hipocalórica. Além disso, as comunidades intestinais dos indivíduos em dieta livre foram marcadas pela falta de muitas linhagens bacterianas que são indicadores do grupo com restrição calórica (GRIFFIN *et al.*, 2017).

Essas mudanças na microbiota parecem estar relacionadas às mudanças nos padrões e preferências alimentares (KONG *et al.*, 2013; PALLEJA *et al.*, 2016a; SÁNCHEZ-ALCOHOLADO *et al.*, 2019) assim como relacionadas a situação de fome induzida pela cirurgia, perda de peso, e à rápida adaptação microbiana ao estresse, independente do consumo de determinados alimentos (CAMPISCIANO *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2018; PEPINO *et al.*, 2014).

Ao comparar os grupos, notou-se que o decréscimo energético do grupo probiótico foi 45,2% maior do que o grupo placebo. Já foi mostrado que o uso de cepas de *Lactobacillus* pode desempenhar um papel na produção de ácido láctico e extração de energia da fermentação de diferentes açúcares, o que ajuda a regular o metabolismo obeso. Como a cirurgia bariátrica retarda a absorção de glicose e amino no hospedeiro, o aumento de açúcares simples e aminoácidos no intestino grosso pode ativar as bactérias do cólon para derivar energia de nutrientes mal absorvidos (GUO *et al.*, 2018).

O decréscimo energético, proteico e glicídico encontrado de forma significativa após a intervenção probiótica, parece se relacionar a, aumento na consciência alimentar, (TAY *et al.*, 2020), supressão do apetite (FALCINELLI *et al.*, 2018), regulação do metabolismo lipídico e aumento do gasto energético (DUNCAN *et al.*, 2008; TORRES-FUENTES *et al.*, 2015). Uma dieta para perda de peso associada a um probiótico teve mais efeito sobre a perda de peso e o percentual de gordura quando comparado ao grupo que realizou apenas a dieta para perda de peso (RABIEI; SHAKERHOSSEINI; SAADAT, 2015; ZARRATI *et al.*, 2014).

Um estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo de 24 semanas, estudou o efeito da suplementação com *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 em pacientes não cirúrgicos, associados a um acompanhamento dietético hipocalórico. Os autores relataram benefícios sobre o humor e conseqüentemente no comportamento alimentar, uma vez que houve redução da sensação de fome e melhora do controle a desejos alimentares quando comparados ao grupo placebo. Assim, suporta-se a hipótese de que o eixo intestino-cérebro pode impactar no domínio do apetite e no controle da obesidade (SANCHEZ *et al.*, 2017).

Apesar da similaridade na quantidade de perda de peso entre os grupos observados no presente estudo, alguns estudos recentes mostram que em indivíduos com alta abundância de *Prevotella*, observou-se maior perda de peso com uma dieta rica em fibras, carboidratos, proteínas e grãos integrais quando comparados a dieta baseada em grãos refinados e baixa em fibras (CHRISTENSEN *et al.*, 2019; HJORTH *et al.*, 2019). Estes indivíduos apresentaram, ainda, maior degradação de fibra quando comparados aos sujeitos com enterótipo *Bacteroidetes* (CHRISTENSEN *et al.*, 2019), o que pode ser explicado pelo fato de que alta produção de ácidos graxos de cadeia curta afeta o apetite por meio de diferentes vias de sinalização cerebral, as quais influenciam a secreção de hormônios gastrointestinais.

Um estudo recente, realizado em mulheres, suplementou probiótico multi-cepas, associado à dieta hipocalórica e demonstrou reduções significativas na pontuação de fome, alimentação emocional e restrição cognitiva. Nesse mesmo estudo foi observado que os níveis séricos de ocitocina aumentaram e de neuropeptídeo-Y diminuíram significativamente no grupo probiótico, sugerindo que a suplementação de probióticos pode ser usada como terapia adjuvante a restrição calórica para controlar o apetite e efeitos moduladores sobre microbiota intestinal. Porém esse estudo não foi realizado em pacientes cirúrgicos e obesos (NARMAKI *et al.*, 2020). Já com a combinação das cepas *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum* foi observada uma melhor resistência à leptina (BAGAROLLI *et al.*, 2017).

Cada dia mais estudados, os enterótipos, que são agrupamento de bactérias (ARUMUGAM *et al.*, 2011), assim como toda a população microbiana intestinal, são moldados principalmente pela dieta habitual, ou seja, por padrões alimentares de longo prazo (WU *et al.*, 2012; TANG *et al.*, 2019). O enterótipo 1, rico em bacteroides, foi fortemente associado ao consumo de proteínas animais e gorduras saturadas

(FALCINELLI *et al.*, 2018). O enterótipo 2, rico em Prevotella, foi associado a uma dieta à base de carboidratos, composta de açúcares simples e fibras (CAMPISCIANO *et al.*, 2018). Já o enterótipo 3 parece estar fortemente relacionado com o estado de saúde individual (SEGANFREDO *et al.*, 2017).

No presente estudo não foram observadas mais mudanças provavelmente devido ao curto espaço de tempo em que foram feitas as análises e devido à variabilidade microbiana de cada indivíduo, evidenciada pelo erro padrão. As intervenções dietéticas de curto prazo e os probióticos parecem causar apenas mudanças transitórias na microbiota (WU *et al.*, 2012).

Apesar desses achados já estarem bem fundamentados na literatura, no presente estudo não foi possível encontrar relações significativas entre os grupos bacterianos e o consumo de macronutrientes, com exceção do grupo Bacteroidetes, que apresentou correlação negativa moderada ao consumo de carboidratos corroborando ao já encontrado para o enterótipo 1.

As cepas escolhidas para este estudo são bem conhecidas por seu efeito probiótico. Não foi encontrado, na literatura, outro estudo que tenha avaliado o efeito do uso dessas cepas sob a microbiota intestinal e o consumo alimentar de pacientes após cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux.

Uma limitação desse estudo foi a amostra pequena, assim como o curto período de intervenção, mas isso facilitou a adesão ao consumo do probiótico e apesar disso os resultados desse estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foram ao encontro da literatura ao sugerir a utilização de cepas probióticas para modulação da microbiota intestinal e mudanças benéficas no consumo alimentar após cirurgia bariátrica.

6 CONCLUSÃO

A administração de 10^{11} UFC de *Bifidobacterium lactis* HN019 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001 por 45 dias após a cirurgia de BGYR associou-se à redução significativa em Bacteroidetes e queda no consumo energético, proteico, lipídico e glicídico. Já o procedimento cirúrgico isoladamente associou-se à redução quantitativa de Bacteroidetes e de Clostridium.

O uso de cepas probióticas parecem modular não apenas a microbiota intestinal, como o consumo alimentar, atuando no eixo intestino-cérebro. Estes resultados sugerem que o uso de suplementação probiótica após BGYR pode

melhorar os resultados metabólicos, dietéticos e microbianos após a cirurgia. Mais estudos são necessários para a confirmação dos resultados.

REFERÊNCIAS

- AMARA, A. A.; SHIBL, A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 23, n. 2, p. 107–114, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.07.001>>.
- ARUMUGAM, M. *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 2011.
- ASTRUP, A. Dietary management of obesity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 32, n. 5, p. 575–577, 2008.
- BAGAROLLI, R. A. *et al.* Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 50, p. 16–25, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.08.006>>.
- BELL, D. S. H. Changes seen in gut bacteria content and distribution with obesity: Causation or association? *Postgraduate Medicine*, v. 127, n. 8, p. 863–868, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2015.1098519>>.
- BORDELEAU, E.; BURRUS, V. Cyclic-di-GMP signaling in the Gram-positive pathogen *Clostridium difficile*. *Current Genetics*, v. 61, n. 4, p. 497–502, 2015.
- BROWN, K. *et al.* Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, v. 4, n. 8, p. 1095–1119, 2012.
- BUCHWALD, H. *et al.* Bariatric surgery. *JAMA Surgery*, v. 292, n. 14, p. 121–134, 2004.
- BUTEL, M. J. Probiotics, gut microbiota and health. *Medecine et Maladies Infectieuses*, v. 44, n. 1, p. 1–8, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002>>.
- CAMPISCIANO, G. *et al.* Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Beneficial Microbes*, v. 9, n. 3, p. 367–373, 2018.
- CHRISTENSEN, L. *et al.* Prevotella Abundance Predicts Weight Loss Success in Healthy, Overweight Adults Consuming a Whole-Grain Diet Ad Libitum: A Post Hoc Analysis of a 6-Wk Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutrition*, v. 149, n. 12, p. 2174–2181, 2019.
- COCKBURN, D. W.; KOROPATKIN, N. M. *Polysaccharide Degradation by the Intestinal Microbiota and Its Influence on Human Health and Disease*. [S.l.]: Elsevier B.V., 2016. v. 428. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2016.06.021>>.
- COLUZZI, I. *et al.* Food Intake and Changes in Eating Behavior After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*, v. 26, n. 9, p. 2059–2067, 2016.
- DAMMS-MACHADO, A. *et al.* Effects of surgical and dietary weight loss therapy

for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *BioMed Research International*, v. 2015, 2015.

DAVID, L. A. *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, v. 505, n. 7484, p. 559–563, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature12820>>.

DE FILIPPIS, F. *et al.* High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, v. 65, n. 11, p. 1–10, 2016.

DE FILIPPO, C. *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 107, n. 33, p. 14691–14696, 2010.

DEBÉDAT, J.; CLÉMENT, K.; ARON-WISNEWSKY, J. Gut Microbiota Dysbiosis in human obesity: impact of bariatric surgery Authors. *Curr Obes Rep*, v. 8(3), p. 229–242, 2019.

DEEHAN, E. C.; WALTER, J. The Fiber Gap and the Disappearing Gut Microbiome: Implications for Human Nutrition. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 27, n. 5, p. 239–242, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.001>>.

DI ANGELANTONIO, E. *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, v. 388, n. 10046, p. 776–786, 2016.

DUNCAN, S. H. *et al.* Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*, v. 32, n. 11, p. 1720–1724, 2008.

ECKBURG, P. B. *et al.* Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, v. 23, n. 4, p. 333–336, 2005.

EREJUWA, O. O.; SULAIMAN, S. A.; AB WAHAB, M. S. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: The prospects and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 15, n. 3, p. 4158–4188, 2014.

FALCINELLI, S. *et al.* Influence of Probiotics Administration on Gut Microbiota Core A Review on the Effects on Appetite Control, Glucose, and Lipid Metabolism. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 52, n. December, p. S50–S56, 2018.

FERNANDES, R. *et al.* Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Inflammatory Markers and Anthropometric Indices After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 50, n. 3, p. 208–217, 2016.

FESTI, D. *et al.* Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 43, p. 16079–16094, 2014.

FLESCH, A. G. T.; POZIOMYCK, A. K.; DAMIN, D. D. C. O uso terapêutico dos simbióticos. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, v. 27, n. 3, p. 206–209, 2014.

FLINT, H. J. Obesity and the gut microbiota does up-regulate. *Journal of clinical gastroenterology*, v. 45, n. December, p. 128–132, 2011.

FLOCH, M. H.; RINGE, Y.; WALKER, W. A. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis*. [S.l.]: Elsevier, 2017. v. 148.

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, n. 12, p. 3049–3057, 2010.

FURTADO, M. C. M. B. *et al.* Evaluation of factors that may influence in the insufficient weight loss in patients after two years of Roux-en-Y gastric bypass. *Nutricion Hospitalaria*, 2018.

GIRARD-PIPAU, F. *et al.* Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Microbial Ecology in Health and Disease*, v. 14, n. 4, p. 220–227, 2002.

GOMES, A. C. *et al.* The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity*, v. 25, n. 1, p. 30–38, 2017.

GRIFFIN, N. W. *et al.* Prior Dietary Practices and Connections to a Human Gut Microbial Metacommunity Alter Responses to Diet Interventions. *Cell Host and Microbe*, v. 21, n. 1, p. 84–96, 2017.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J.-R. Gut flora in health and disease [9]. *Lancet*, v. 361, n. 9371, p. 1831, 2003.

GUO, Y. *et al.* Modulation of the gut microbiome: A systematic review of the effect of bariatric surgery. *European Journal of Endocrinology*, v. 178, n. 1, p. 43–56, 2018.

GUTIÉRREZ-REPISO, C. *et al.* Gut microbiota specific signatures are related to the successful rate of bariatric surgery. *American Journal of Translational Research*, v. 11, n. 2, p. 942–952, 2019.

GUYTON, K.; ALVERDY, J. C. The gut microbiota and gastrointestinal surgery. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 1, p. 43–54, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.139>>.

HAN, J. L.; LIN, H. L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 47, p. 17737–17745, 2014.

HEIANZA, Y. *et al.* Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and

improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: The POUNDS Lost trial. *Gut*, v. 68, n. 2, p. 263–270, 2019.

HJORTH, M. F. *et al.* Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *International Journal of Obesity*, v. 43, n. 1, p. 149–157, 2019.

IKRAMUDDIN, S. *et al.* Roux-en-Y Gastric Bypass vs Intensive Medical Management for the Control of Type 2 Diabetes. *JAMA*, v. 309, n. 21, 2015.

JIANG, S. *et al.* Gastric Bypass Surgery Reverses Diabetic Phenotypes in Bdnf-Deficient Mice. *American Journal of Pathology*, v. 186, n. 8, p. 2117–2128, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.04.009>>.

JUMPERTZ, R. *et al.* Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 94, n. 1, p. 58–65, 2011.

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

KARBASCHIAN, Z. *et al.* Probiotic Supplementation in Morbid Obese Patients Undergoing One Anastomosis Gastric Bypass-Mini Gastric Bypass (OAGB-MGB) Surgery: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Obesity Surgery*, v. 28, n. 9, p. 2874–2885, 2018.

KONG, L.-C. *et al.* Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue gene. *Journal of Clinical Nutrition*, v. 80, n. 6, p. 1–2, 2013.

LE ROUX, C. W. *et al.* Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Annals of Surgery*, v. 243, n. 1, p. 108–114, 2006.

LE ROUX, C. W.; BUETER, M. The physiology of altered eating behaviour after Roux-en-Y gastric bypass. *Experimental Physiology*, v. 99, n. 9, p. 1128–1132, 2014.

LEAHEY, T. M. *et al.* Effects of bariatric surgery on food cravings: do food cravings and the consumption of craved foods “normalize” after surgery? *Surg Obes Relat Dis.*, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2012.

LEE, C. J. *et al.* Changes in Gut Microbiome after Bariatric Surgery Versus Medical Weight Loss in a Pilot Randomized Trial. *Obesity Surgery*, v. 29, n. 10, p. 3239–3245, 2019.

LEE, J.-H.; O’SULLIVAN, D. J. Genomic Insights into Bifidobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 74, n. 3, p. 378–416, 2010.

LEE, Y. K.; MAZMANIAN, S. K. Has the microbiota played a critical role in the

evolution of the adaptive immune system? *Science*, v. 330, n. 6012, p. 1768–1773, 2010.

LESER, T. D.; MØLBAK, L. Better living through microbial action: The benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environmental Microbiology*, v. 11, n. 9, p. 2194–2206, 2009.

LEY, R. E. *et al.* Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. *Wild*, v. 1647, n. November, p. 1647–1652, 2008.

LI, J. *et al.* Strategies to increase the efficacy of using gut microbiota for the modulation of obesity. *Obesity Reviews*, v. 18, n. 11, p. 1260–1271, 2017.

LIN, P. *et al.* Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 207, n. April 2016, p. 300–304, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.051>>.

LIOU, A. P. *et al.* Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science Translational Medicine*, v. 5, n. 178, 2013.

LIPS, M. A. *et al.* Calorie restriction is a major determinant of the short-term metabolic effects of gastric bypass surgery in obese type 2 diabetic patients. *Clinical Endocrinology*, v. 80, n. 6, p. 834–842, 2014.

LOZUPONE, C. A. *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, v. 489, n. 7415, p. 220–230, 2012.

MATHES, C. M.; SPECTOR, A. C. Food selection and taste changes in humans after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A direct-measures approach. *Physiology and Behavior*, v. 107, n. 4, p. 476–483, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.02.013>>.

MINGRONE, G.; CUMMINGS, D. E. Changes of insulin sensitivity and secretion after bariatric/metabolic surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 12, n. 6, p. 1199–1205, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2016.05.013>>.

MOLIN NETTO, B. D. *et al.* Eating patterns and food choice as determinant of weight loss and improvement of metabolic profile after RYGB. *Nutrition*, v. 33, p. 125–131, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.007>>.

MOUZAKI, M. *et al.* Intestinal Microbiota in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, v. 6059, p. 1–36, 2020.

MUEGGE, B. D. *et al.* Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*, v. 332, n. 6032, p. 970–974, 2011.

MURPHY, E. F. *et al.* Composition and energy harvesting capacity of the gut

microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*, v. 59, n. 12, p. 1635–1642, 2010.

NARMAKI, E. *et al.* The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1826763>>.

NGUYEN, N. T.; VARELA, J. E. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: State of the art. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 3, p. 160–169, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.170>>.

PALLEJA, A. *et al.* Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Medicine*, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2016a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0312-1>>.

PALMISANO, S. *et al.* Changes in Gut Microbiota Composition after Bariatric Surgery: a New Balance to Decode. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 24, n. 8, p. 1736–1746, 2020.

PALMISANO, S. S. *et al.* Change in Gut Microbiota Composition after Bariatric Surgery: A New Balance to Decode. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 227, n. 4, p. S15–S16, 2019.

PATRONE, V. *et al.* Postoperative changes in fecal bacterial communities and fermentation products in obese patients undergoing bilio-intestinal bypass. *Frontiers in Microbiology*, v. 7, n. FEB, p. 1–13, 2016.

PEPINO, M. Y. *et al.* Changes in taste perception and eating behavior after bariatric surgery-induced weight loss in women. *Obesity*, v. 22, n. 5, p. 13–20, 2014.

POLETTI, S. L. *et al.* Perfil Nutricional De Pacientes No Pré E Pós-Operatório. p. 175–186, 2018.

QIAN, L. *et al.* Supplementation of triple viable probiotics combined with dietary intervention is associated with gut microbial improvement in humans on a high-fat diet. *Experimental and Therapeutic Medicine*, p. 2262–2270, 2019.

RABIEI, S.; SHAKERHOSSEINI, R.; SAADAT, N. The effects of symbiotic therapy on anthropometric measures, body composition and blood pressure in patient with metabolic syndrome: A triple blind RCT. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, v. 29, n. 1, 2015.

RUIZ-TOVAR, J. *et al.* Changes in Frequency Intake of Foods in Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy and Following a Strict Dietary Control. *Obesity Surgery*, v. 28, n. 6, p. 1659–1664, 2018.

SALTIEL, A. R. New therapeutic approaches for the treatment of cutaneous lymphoma. *Nishinohon Journal of Dermatology*, v. 79, n. 2, p. 123–127, 2016.

SÁNCHEZ-ALCOHOLADO, L. *et al.* Gut microbiota adaptation after weight loss by Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy bariatric surgeries. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 15, n. 11, p. 1888–1895, 2019.

SANCHEZ, M. *et al.* Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *British Journal of Nutrition*, v. 111, n. 8, p. 1507–1519, 2014.

SANCHEZ, M. *et al.* Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. *Nutrients*, v. 9, n. 3, p. 1–17, 2017.

SANTACRUZ, A. *et al.* Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*, v. 17, n. 10, p. 1906–1915, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.112>>.

SARWER, D. B. *et al.* Preoperative eating behavior, postoperative dietary adherence, and weight loss after gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 4, n. 5, p. 640–646, 2008.

SARWER, D. B.; DILKS, R. J.; WEST-SMITH, L. Dietary intake and eating behavior after bariatric surgery: Threats to weight loss maintenance and strategies for success. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 7, n. 5, p. 644–651, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2011.06.016>>.

SB BOGSAN, C. Survival of *Bifidobacterium Lactis* hn019 and Release of Biogenic Compounds in Unfermented and Fermented milk is affected By Chilled Storage at 4°C. *Journal of Probiotics & Health*, v. 01, n. 04, p. 1–7, 2013.

SEDIGHI, M. *et al.* Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microbial Pathogenesis*, v. 111, p. 362–369, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038>>.

SEGANFREDO, F. B. *et al.* Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obesity Reviews*, v. 18, n. 8, p. 832–851, 2017.

SHAO, Y. *et al.* Alterations of Gut Microbiota After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy in Sprague-Dawley Rats. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 2, p. 295–302, 2017.

SHERF-DAGAN, S. *et al.* Probiotics administration following sleeve gastrectomy surgery: A randomized double-blind trial. *International Journal of Obesity*, v. 42, n. 2, p. 147–155, 2018a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.210>>.

SONG, E. J. *et al.* Effect of probiotics on obesity-related markers per enterotype: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EPMA Journal*, v. 11, n. 1, p. 31–51, 2020.

SUZUMURA, E. A. *et al.* Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutrition Reviews*, v. 77, n. 6, p. 430–450, 2019.

SWEENEY, T. E.; MORTON, J. M. Metabolic surgery: Action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, v. 28, n. 4, p. 727–740, 2014.

SWEENEY, T. E.; MORTON, J. M. The human gut microbiome: A review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surgery*, v. 148, n. 6, p. 563–569, 2013.

SWIERZ, M. J. *et al.* Efficacy of probiotics in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, p. 1–12, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.08.038>>.

TANG, Z. Z. *et al.* Multi-omic analysis of the microbiome and metabolome in healthy subjects reveals microbiome-dependent relationships between diet and metabolites. *Frontiers in Genetics*, v. 10, n. MAY, 2019.

TAY, A. *et al.* Profast: A randomized trial assessing the effects of intermittent fasting and lacticaseibacillus rhamnosus probiotic among people with prediabetes. *Nutrients*, v. 12, n. 11, p. 1–15, 2020.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*, v. 63, n. 9, p. 1513–1521, 2014.

TORRES-FUENTES, C. *et al.* A natural solution for obesity: Bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review. *Nutritional Neuroscience*, v. 18, n. 2, p. 49–65, 2015.

TREMAROLI, V. *et al.* Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metabolism*, v. 22, n. 2, p. 228–238, 2015.

TURRONI, F. *et al.* Deciphering bifidobacterial-mediated metabolic interactions and their impact on gut microbiota by a multi-omics approach. *ISME Journal*, v. 10, n. 7, p. 1656–1668, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2015.236>>.

ULKER, I.; YILDIRAN, H. The effects of bariatric surgery on gut microbiota in patients with obesity: A review of the literature. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, v. 38, n. 1, p. 3–9, 2019.

VANDENPLAS, Y.; HUYS, G.; DAUBE, G. Probióticos- microrganismos a favor da vida. *Revista de Biologia e Ciências da Terra*, v. 11, n. 1, p. 11–21, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2014.08.006>>.

VENKATARAMAN, A. *et al.* Variable responses of human microbiomes to dietary supplementation with resistant starch. *Microbiome*, v. 4, p. 1–9, 2016.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0178-x>>.

WAGNER, N. R. F. *et al.* Effects of Probiotics Supplementation on Gastrointestinal Symptoms and SIBO after Roux-en-Y Gastric Bypass: a Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Obesity Surgery* 2020, p. 1–8, 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-020-04900-x>> <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-020-04900-x>>.

WAGNER, N. R. F.; ZAPAROLLI, M. R.; ROSA, M. R. R.; SCHIEFERDECKER, M. E. M.; *et al.* Mudanças na microbiota intestinal e uso de probióticos no pós-operatório de bypass gástrico em Y-de-Roux e gastrectomia vertical sleeve: uma revisão integrativa. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, v. 31, n. 4, p. 1–5, 2018.

WAGNER, N. R. F.; ZAPAROLLI, M. R.; ROSA, M.; CRUZ, R.; *et al.* Postoperative Changes in Intestinal Microbiota and Use of Probiotics in Roux-En-Y Gastric Bypass and. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*, v. 31, n. 4, p. 1–5, 2018.

WALKER, A. W. *et al.* Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME Journal*, v. 5, n. 2, p. 220–230, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2010.118>>.

WESTERVELD, D.; YANG, D. Through Thick and Thin: Identifying Barriers to Bariatric Surgery, Weight Loss Maintenance, and Tailoring Obesity Treatment for the Future. *Surgery Research and Practice*, v. 2016, 2016.

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.

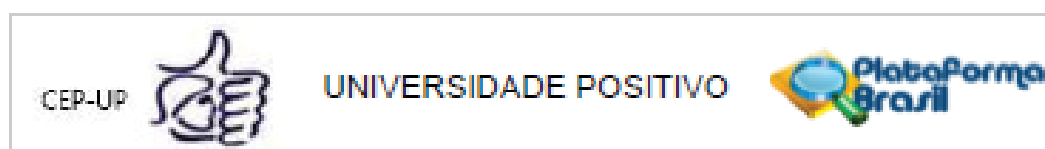
WU, G. D. *et al.* Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Bone*, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2012.

ZARRATI, M. *et al.* Effects of Probiotic Yogurt on Fat Distribution and Gene Expression of Proinflammatory Factors in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Overweight and Obese People with or without Weight-Loss Diet. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 33, n. 6, p. 417–425, 2014.

ZHANG, H. *et al.* Zhang et al - PNAS 2009 - human gut micro biota obesity vs GB. n. 12, 2008.

ZIMMER, J. *et al.* A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 66, n. 1, p. 53–60, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2011.141>>.

APÊNDICE 01 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da suplementação com probióticos na redução da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes obesos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux: um estudo randomizado e duplo-cego.

Pesquisador: TELMA SOUZA E SILVA GEBARA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20146819.5.1001.0093

Instituição Proponente: CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES POSITIVO LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

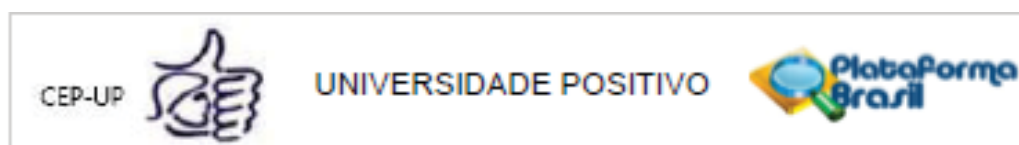
Número do Parecer: 3.586.811

Apresentação do Projeto:

Introdução. O trato gastrointestinal humano é um ecossistema dinâmico em um relacionamento de benefícios mútuos entre o hospedeiro e os microrganismos que o colonizam. A concepção sobre a distinção na colonização intestinal entre indivíduos justifica a realização de pesquisas que sugerem que a utilização de probióticos na obtenção de vantagens à saúde de seu hospedeiro e, não obstante serem limitadas em humanos, há evidências de que o controle da microbiota intestinal deve ser considerada como terapêutica efetiva aplicada no controle da obesidade e de doenças

metabólicas. **Objetivo:** Analisar os efeitos da suplementação com probióticos na redução da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes obesos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux. **Métodos:** Trata-se de um projeto multicêntrico com fortalecimento do vínculo entre Laboratórios do Paraná e São Paulo. Dar-se-á, dessa forma, a formalização, através desse projeto, a colaboração entre as Universidades Federal do Paraná (UFPR), Estadual de Londrina (UEL) e de São Paulo (UNESP), e Universidade do Norte do Paraná (UNOPAR). Estudo experimental, prospectivo, randomizado e duplo-cego, a ser realizado em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, em uma clínica de cirurgia bariátrica e metabólica localizada na cidade de Curitiba- PR. Serão utilizados na análise estatística testes paramétricos e não paramétricos.

Endereço: Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300
Bairro: Campo Comprido **CEP:** 81.280-300
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br



Continuação do Parecer: 3.506.011

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os efeitos da suplementação com probióticos na redução da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes obesos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux.

Objetivo Secundário:

- Verificar se o uso de probióticos promove alterações nos níveis séricos de triglicérides, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e a razão entre essas transaminases, e/ou, fibrose moderada ou acentuada;- Analisar efeitos dos probióticos em marcadores anti-inflamatórios dos pacientes;- Identificar o comportamento das variáveis preditoras e a presença de resistência à insulina, antes e ao longo do período de suplementação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

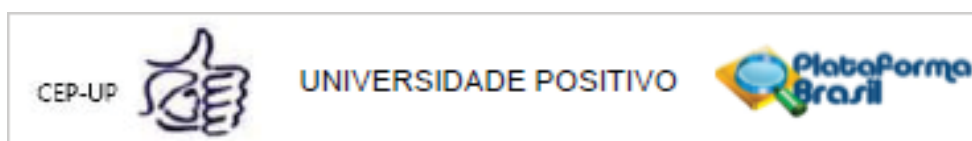
Riscos:

Esse estudo deve enquadrar-se na modalidade de pesquisa de risco maior que mínimo, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, relativa à pesquisa em seres humanos. Os eventuais danos imediatos ou tardios analisados podem ser de origem psicológica, intelectual ou/ e emocional: desconforto, estresse ou cansaço ao responder às perguntas e durante a avaliação de medidas antropométricas; ou risco de ordem física e orgânica: náuseas, sangramento, hematomas, dor e exposição à radiação, durante a ingestão do probiótico e/ou placebo, durante a coleta de exames bioquímicos e durante a realização de exame de ultrassonografia. Os desconfortos serão minimizados por meio da explicação detalhada da pesquisa para todos os envolvidos e, a imediata suspensão da participação do pesquisado se essa for sua vontade. Relacionado ao risco de quebra de sigilo, a pesquisadora se compromete a cumprir em sua integralidade, as recomendações da Resolução 466/2012, CEP/CONEP.

Benefícios:

Os estudos que utilizam suplementação de probióticos são recentes, entretanto, inúmeras cepas já foram identificadas e seus efeitos benéficos ao organismo estão sendo descritos a partir de ensaios clínicos. Evidências prévias têm demonstrado a influência da microbiota na etiologia na DHGNA persistente, assim como, na ocorrência de sintomas gastrointestinais e processos inflamatórios, sugerindo que seu equilíbrio é capaz de reduzir e/ou revertê-los, além de contribuir com a perda de peso e melhora da saúde mental (devido sua relação na produção dos neurotransmissores). Pacientes submetidos à cirurgia bariátrica constituem um grupo de alta susceptibilidade e modular a microbiota intestinal pode maximizar os efeitos da cirurgia,

Endereço: Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300
 Bairro: Campo Comprido CEP: 81.280-300
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3317-3260 Fax: (41)3317-3030 E-mail: cep@up.edu.br



Continuação do Parecer: 3.506.011

aumentando a qualidade de vida nesse grupo. Após concluído esse estudo, pacientes bariátricos poderão ser beneficiados a partir da instituição de protocolos clínicos fundamentados, podendo ainda os resultados, colaborar com o desenvolvimento de novos produtos, especialmente na área de tecnologia de alimentos. Cabe ressaltar, que o uso de probióticos contribui com o bom desempenho da função imunológica do organismo, afastando ou diminuindo a ocorrência de complicações pós-operatórias, consequentemente, contribuindo com a redução de dispêndios em saúde pública.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados a folha de rosto, o TCLE e a carta de autorização de Infraestrutura assinada pelo responsável pela Clínica Dr. Giorgio Baretta.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações no projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1421584.pdf	03/09/2019 15:18:09		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	03/09/2019 15:17:40	TELMA SOUZA E SILVA GEBARA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO.jpg	03/09/2019 15:16:50	TELMA SOUZA E SILVA GEBARA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	03/09/2019 13:31:03	TELMA SOUZA E SILVA GEBARA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/09/2019 13:29:42	TELMA SOUZA E SILVA GEBARA	Aceito

Endereço: Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300
 Bairro: Campo Comprido CEP: 81.280-300
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3317-3280 Fax: (41)3317-3030 E-mail: cep@up.edu.br



UNIVERSIDADE POSITIVO



Continuação do Parecer: 3.595.811

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 19 de Setembro de 2019

Assinado por:
Wellington Menyrval Zaitter
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300
Bairro: Campo Comprido CEP: 81.280-300
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3317-3280 Fax: (41)3317-3030 E-mail: cep@up.edu.br

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, **Telma Souza e Silva Gebara** nutricionista e pesquisadora, convido você paciente adulto, atendido pela equipe de cirurgia bariátrica e metabólico do Instituto Paulo Nassif em Curitiba - PR, a participar de um estudo intitulado “**Efeitos da suplementação com probióticos na redução da Doença Hepática Gordurosa Não Alcolólica em pacientes obesos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux: um estudo randomizado e duplo-cego**”.

O objetivo desta pesquisa é analisar os efeitos da suplementação com probióticos na redução da Doença Hepática Gordurosa Não Alcolólica em pacientes obesos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux.

Essa pesquisa vai analisar o efeito de uma bebida (leite fermentado) rica em probióticos (produtos alimentares que contêm micro-organismos vivos cuja ingestão traz benefícios à saúde) que você deverá ingerir durante 45 dias depois da cirurgia (1 frasco de 80 ml por dia), a partir do dia em que o médico autorizar que você inicie a sua alimentação no pós-operatório). Você receberá os frascos de leite fermentado na sua casa em quantidades suficientes para o período da pesquisa.

Também será necessário que você responda a um questionário socioeconômico com as seguintes informações pessoais: idade; sexo; história médica atual (se você sofre de alguma doença atualmente) e história médica familiar (se seus familiares de primeiro grau possuem ou possuíam alguma doença); medicamentos utilizados; hábitos de vida (presença de tabagismo e quantidade; consumo de bebidas alcoólicas e quantidade; prática de atividade física e tempo) e, função sobre o padrão do seu funcionamento intestinal analisada pela escala de Bristol que aponta em figuras a consistência de suas fezes. Também serão coletados antes da sua cirurgia bariátrica seu peso, sua estatura, e circunferências (medidas) através da utilização de uma fita métrica na região abdominal (na altura da sua cicatriz umbilical) e do seu pescoço. Tais medidas não produzem qualquer dor e não necessitam de qualquer preparação especial para serem realizadas, e serão medidas no momento da sua consulta nutricional no próprio consultório da nutricionista. Ainda nas mesmas oportunidades, serão realizados os testes de avaliação de composição corporal através do exame de bioimpedância bioelétrica em um aparelho onde você deve subir descalço, com roupas leves, havendo estado em jejum por pelo menos 4 horas antes, retirando metais do corpo (relógio, celular, correntes e brincos). Esse exame leva em média 2 minutos e não promove desconforto como ruído, temperatura ou qualquer outro. Serão utilizados (copiados em uma planilha) os seus resultados laboratoriais (exames de sangue) solicitados pelo médico antes e depois (aproximadamente 45 dias) da sua cirurgia. Também utilizaremos para a pesquisa seus resultados de ultrassonografia abdominal de antes da cirurgia e solicitaremos que você os repita depois (aproximadamente 45 dias).

Pode ser que você seja sorteado para coletar uma amostra de fezes para a pesquisa.

Se isso acontecer, você receberá todo o material necessário e será orientado sobre como fazer a coleta. As amostras serão retiradas na sua residência, sem que você precise se incomodar com isso.

Outra informação que utilizarei será uma análise do seu tecido hepático (do fígado). Essa análise será realizada através de uma

Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável TCLE _____

amostra muito pequena retirada do seu fígado e do tecido gorduroso em dois locais diferentes (visceral e subcutâneo) pelo médico cirurgião, durante o procedimento da cirurgia bariátrica. Também vou precisar de algumas informações sobre a sua alimentação e para isso, pedirei que você responda a um recordatório 24 horas, me falando tudo o que consumiu no dia anterior à nossa consulta.

Durante todo o período da pesquisa, estimado em aproximadamente 60 dias, eu e/ou algum de meus colaboradores entraremos em contato com você periodicamente para recebermos e passarmos informações (agendamento de exames, agendamento de consulta, informação sobre a entrega do leite fermentado e orientação sobre o armazenamento) ou outras que possam ser necessárias.

Para participar, você deverá ler, concordar e assinar esse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), rubricando cada página e assinando ao final. O Termo também deverá apresentar a minha assinatura e você ficará com uma via desse documento. Assim sendo, se você aceitar participar, será necessário comparecer ao local onde será realizado o teste respiratório, deverá realizar todos exames solicitados pelo médico e deverá realizar ultrassonografia abdominal também antes da sua cirurgia.

A pesquisa não oferece riscos a você, entretanto, se você se sentir desconfortável durante a coleta de quaisquer das informações e exames acima descritos, poderá retirar sua participação, esclarecendo que a sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

As informações relacionadas ao estudo serão conhecidas apenas pelos pesquisadores e pelo médico cirurgião responsável. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade. As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são um maior conhecimento sobre como pacientes bariátricos poderão ser beneficiados a partir da elaboração de protocolos clínicos fundamentados, podendo ainda os resultados, colaborar com o desenvolvimento de novos produtos, especialmente na área de tecnologia de alimentos. Ressalto que é largamente conhecido que o uso de probióticos contribui com o bom desempenho da função imunológica do organismo, afastando ou diminuindo a ocorrência de complicações pós-operatórias.

Eu Telma Souza e Silva Gebara, Nutricionista CRN8 4994, celular (41) 988164051, e-mail: nutritel65@gmail.com pesquisadora responsável pela pesquisa estarei disponível para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Positivo pelo telefone (41) 3317-3260, via e-mail: cep@up.edu.br ou pessoalmente na rua Pedro Viriato Parigot de Souza, 5.300, sala 8 do Bloco Amarelo (Térreo). Horário de funcionamento: das 8h às 11h e das 14h às 17h.

O CEP se trata de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável TCLE _____

Também poderá entrar em contato com o Conselho Nacional de Ética em Pesquisas CONEP através do telefone: (61) 3315-5877, pelo site http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html, ou pessoalmente no seguinte endereço: SRTVN –Via W 5 Norte – Edifício PO 700, lote D, 3º andar – Ala Norte. Asa Norte – Brasília DF – CEP: 70.719.040

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome.

Eu,

_____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu acompanhamento clínico ou nutricional.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Curitiba, _____ 2021.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

Telma Souza e Silva Gebara