

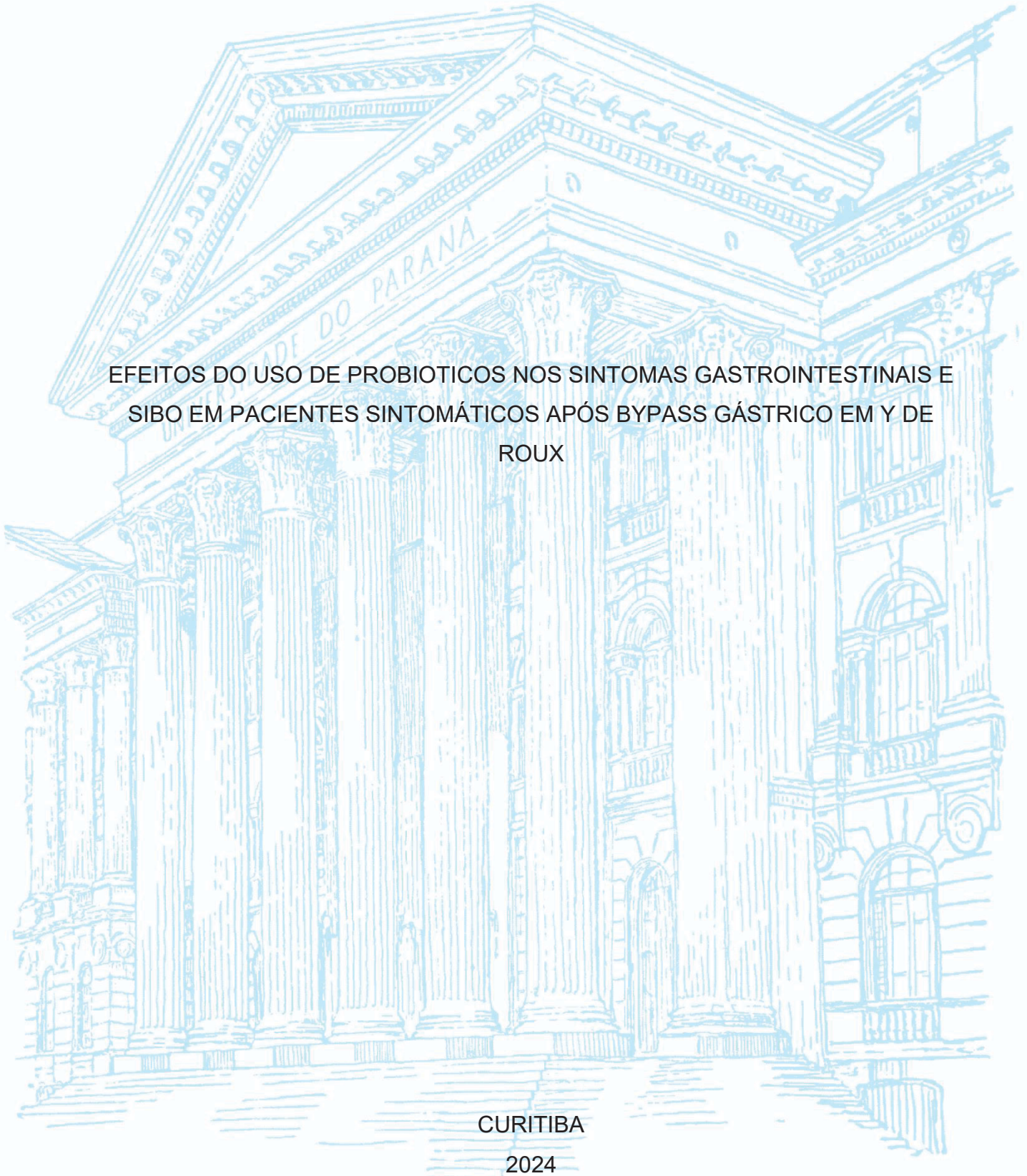
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NATHALIA RAMORI FARINHA WAGNER

EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS NOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS E
SIBO EM PACIENTES SINTOMÁTICOS APÓS BYPASS GÁSTRICO EM Y DE
ROUX

CURITIBA

2024



NATHALIA RAMORI FARINHA WAGNER

EFEITOS DO USO DE PROBIOTICOS NOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS E
SIBO EM PACIENTES SINTOMÁTICOS APÓS BYPASS GÁSTRICO EM Y DE
ROUX

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do Paraná, como
requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor
em Medicina - Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki
Campos

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Fernandes

CURITIBA

2024

W134 Wagner, Nathalia Ramori Farinha

Efeitos do uso de probióticos nos sintomas gastrointestinais e sibo em pacientes sintomáticos após bypass gástrico em Y de Roux [recurso eletrônico] / Nathalia Ramori Farinha Wagner. – Curitiba, 2024.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Fernandes

1. Cirurgia bariátrica. 2. Probióticos. 3. Derivação gástrica.
4. Bypass gástrico. I. Campos, Antônio Carlos Ligocki.
II. Fernandes, Ricardo. III. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA
CIRÚRGICA) - 40001016018P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **NATHALIA RAMORI FARINHA WAGNER** intitulada: **EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS NOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS E SIBO EM PACIENTES SINTOMÁTICOS APÓS BYPASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX**, 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 doutora 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, 10 de Dezembro de 2024.


ANTONIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS
Presidente da Banca Examinadora


PAULO AFONSO NUNES NASSIF
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


MARÍLIA FIZZON ZAPAROLI RAMOS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


JULIO CESAR UEKI COELHO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças à benção e ao cuidado constante de Deus ao longo de todo o processo. A Ele, toda a glória!

Expresso minha mais profunda gratidão a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que esta pesquisa se tornasse realidade.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos, sou imensamente grata pelo vasto conhecimento e pela sabedoria com que me guiou em cada etapa desta jornada.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Ricardo Fernandes, agradeço pela paciência, didática e pelo valioso suporte na transmissão de tanto saber sobre o tema escolhido.

Agradeço também à Maria Clara, pela parceria imprescindível na coleta de dados e na estruturação do trabalho, e a cada estagiário envolvido neste processo.

Ao meu querido marido Michael, minha eterna gratidão pelo amor, apoio incansável e pela ajuda essencial na tradução de cada artigo revisado.

Aos meus pais, irmãs e sogros, sou grata pelo suporte incondicional em todos os momentos, especialmente no último ano, cuidando da Gabi enquanto eu me dedicava à escrita deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. À eles, registro meu sincero agradecimento pelo suporte financeiro indispensável.

E, por fim, ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, meu agradecimento por me conceder a honra de realizar este projeto.

"Pois o Senhor é quem dá sabedoria; de sua boca procedem o conhecimento e o discernimento."

Provérbios 2:6

RESUMO

Apesar dos benefícios associados à redução de peso, as mudanças anatômicas e funcionais decorrentes da cirurgia bariátrica podem favorecer o surgimento de efeitos colaterais indesejáveis, como sintomas gastrointestinais (SGI) e Supercrescimento Bacteriano do Intestinal Delgado (SIBO). Os probióticos tem sido utilizados para aliviar SGI em diversas situações clínicas como síndrome do intestino irritável, constipação e intolerância à lactose e no tratamento de SIBO. No entanto, poucos foram os estudos que avaliaram seus efeitos nos SGI e SIBO após cirurgia bariátrica. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do uso de probióticos em indivíduos com SGI e SIBO submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR) há pelo menos um ano. Trata-se de um estudo experimental, prospectivo, randomizado, cross-over, triplo-cego, realizado com pacientes submetidos ao BGYR há pelo menos um ano, que relataram pelo menos um SGI de grau moderado. Os participantes foram randomizados em dois grupos e completaram os dois períodos da pesquisa: em um período, receberam cápsulas de placebo, e, no outro, cápsulas de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus gasseri*), ambos por 8 semanas, com um intervalo de wash-out de 8 semanas entre os períodos. Foram avaliados quanto à presença de SIBO e SGI, por meio do teste respiratório de hidrogênio e do questionário *Gastric Symptom Rating Scale* (GSRS). Do total dos entrevistados, 69% referiram pelo menos um SGI moderado ou grave. Dos 56 participantes, 47 completaram o estudo. Não foram observados efeitos significativos do uso de probióticos nos SGI ou no SIBO entre os indivíduos avaliados. Concluiu-se que a suplementação com os probióticos selecionados para este estudo não parece reduzir os SGI nem melhorar o SIBO em pacientes sintomáticos após um ano de BGYR.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica, Bypass gástrico em Y de Roux; probióticos, sintomas gastrointestinais; SIBO

ABSTRACT

Despite the benefits associated with weight loss, the anatomical and functional changes resulting from bariatric surgery may favor the emergence of undesirable side effects, such as gastrointestinal symptoms (GIS) and Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). Probiotics have been used to alleviate GIS in several clinical situations such as irritable bowel syndrome, constipation and lactose intolerance and in the treatment of SIBO. However, few studies have evaluated their effects on GIS and SIBO after bariatric surgery. The objective of this study was to evaluate the effects of probiotic use in individuals with GIS and SIBO undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) for at least one year. This is an experimental, prospective, randomized, crossover, triple-blind study, conducted with patients undergoing RYGB for at least one year, who reported at least one moderate GIS. Participants were randomized into two groups and completed both periods of the study: in one period, they received placebo capsules, and in the other, probiotic capsules (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus gasseri*), both for 8 weeks, with an 8-week wash-out interval between periods. They were assessed for the presence of SIBO and GIS using the hydrogen breath test and the Gastric Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire. Of the total respondents, 69% reported at least moderate or severe GIS. Of the 56 participants, 47 completed the study. No significant effects of probiotic use on GIS or SIBO were observed among the individuals evaluated. It was concluded that supplementation with the probiotics selected for this study does not appear to reduce GIS or improve SIBO in symptomatic patients after one year of RYGB.

Keywords: Bariatric surgery, Roux-en-Y gastric bypass; probiotics, gastrointestinal symptoms; SIBO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	-	Ácidos Graxos De Cadeia Curta
AMPK	-	Proteína Quinase Ativada Por Monofosfato De Adenosina
BGYR	-	Bypass Gástrico Em Y De Roux
BMI	-	Body Mass Index
CAPES	-	Coordenação De Aperfeiçoamento De Pessoal De Nível Superior
CEP	-	Comitê De Ética Em Pesquisa Em Seres Humanos
CFM	-	Conselho Federal De Medicina
CFU	-	Colony Forming Units
CH4	-	Metano
CP	-	Control-Probiotic Group
DeCs	-	Health Sciences Descriptors
ERICA	-	Estudos De Riscos Cardiovasculares Em Adolescentes
g	-	Gramas
GIQoL	-	Gastrointestinal Quality Of Life
GIS	-	Gastrointestinal Symptoms
GLP-1	-	Glucagon-Like Peptide-1
GSRS	-	Gastric Simptom Rating Scale
H2	-	Hidrogênio
IBGE	-	Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística
IMC	-	Índice De Massa Corporal
IQR	-	Intervalo Interquartil
Kcal	-	Quilocalorias
Kg	-	Quilograma
LGG	-	Lactobacillus Rhamnosus GG
OMS	-	Organização Mundial De Saúde
PC	-	Probiotic-Control Group
ppm	-	Partes Por Milhão
REBEC	-	Registro Brasileiro De Ensaios Clínicos
RYGB	-	Roux-En-Y Gastric Bypass
SBCBM	-	Sociedade Brasileira De Cirurgia Bariátrica E Metabólica
SGI	-	Sintomas Gastrointestinais
SIBO	-	Supercrescimento Bacteriano Do Intestino Delgado

SISVAN- Sistema De Vigilância Alimentar E Nutricional
SMD - Standardized Mean Differences
TCLE - Termo De Consentimento Livre E Esclarecido
TMAO - N-óxido de trimetilamina
UFC - Unidades Formadoras De Colônias
WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVO GERAL	14
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 OBESIDADE	15
2.2 CIRURGIA BARIÁTRICA	16
2.2.1 Microbiota Intestinal após Cirurgia Bariátrica	17
2.2.1 Supercrecimento Bacteriano do Intestino Delgado	18
2.2.1.1 Teste de Hidrogênio Expirado	19
2.2.2 Sintomas Gastrointestinais	20
2.3 PROBIÓTICOS e SIMBIÓTICOS	21
2.3.1 Uso de Probióticos e Simbióticos em Cirurgia Bariátrica	23
2.3.2 Artigo 1 - Efeito dos Probióticos e dos Simbióticos no Tratamento da SIBO e de outros SGI após Cirurgia Bariátrica	24
2.3.3 Cepas Escolhidas para o Estudo	46
2.3.3.1 Lactobacillus acidophilus La-14.....	46
2.3.3.2 Bifidobacterium lactis B1-04	46
2.3.3.3 Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	46
2.3.3.4 Bifidobacterium longum BI-05.....	47
2.3.3.5 Lactobacillus plantarum Lp-115.....	47
2.3.3.6 Bifidobacterium bifidum Bb-06.....	48
2.3.3.7 Lactobacillus gasseri Lg-36	48
3. MATERIAL E MÉTODO	49
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	49
3.2 ASPECTOS ÉTICOS	49
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	49
3.4 CALCULO AMOSTRAL	50
3.5 AMOSTRA, RANDOMIZAÇÃO, OCULTAMENTO DE ALOCAÇÃO E CEGAMENTO	50
3.6 INTERVENÇÃO	51
3.7 COLETA DE DADOS	53
3.7.1 Avaliação Antropométrica	53

3.7.2 Avaliação Dietética e de Atividade Física	53
3.7.3 Avaliação de SIBO	54
3.7.4 Avaliação de Sintomas Gastrointestinais	55
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	56
4 RESULTADOS.....	57
4.1 ARTIGO 2	57
5 CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	78
ANEXO 1 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO.....	80
ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	82
ANEXO 3 – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS - REBEC	83
ANEXO 4 – TERMO DE CONCORDÂNCIA – SANTA CASA	84
ANEXO 5 – QUESTIONARIO GSRS.....	85

1 INTRODUÇÃO

A crescente prevalência da obesidade, combinada com a falha dos tratamentos clínicos convencionais, tem contribuído para o aumento da popularidade da cirurgia bariátrica em escala global. Atualmente, a cirurgia é o tratamento mais efetivo no combate à obesidade mórbida, sendo o Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR) a segunda técnica mais realizada no mundo (24% do total de cirurgias bariátricas primárias), e a mais realizada no Brasil (SBCBM, 2017; Brown *et al.*, 2022).

Esta técnica cirúrgica é classificada como mista, pois envolve tanto o grampeamento e exclusão de parte do estômago quanto o desvio do intestino proximal, promovendo a perda de aproximadamente 65-70% do excesso de peso inicial e uma redução significativa das comorbidades relacionadas à obesidade (Farias *et al.*, 2016; SBCBM, 2017; Stenberg *et al.*, 2017).

Embora reduza a morbimortalidade e melhore a qualidade de vida dos pacientes, o BGYR apresenta riscos e possíveis complicações (Kalarchian *et al.*, 2017). Um dos efeitos colaterais é o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais (SGI) decorrentes das alterações anatômicas no trato gastrointestinal, como secreção inadequada de enzimas, redução da produção de ácido clorídrico pelo estômago e alteração do peristaltismo intestinal, resultando em mudanças na microbiota intestinal. Essas alterações podem, em alguns casos, favorecer o Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth* - SIBO), causando sintomas digestivos inespecíficos como dores abdominais, aumento de flatulência, diarreia e menor perda de peso pós-cirúrgica (Woodard *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, com o avanço do conhecimento e das pesquisas na área da microbiota intestinal, tem-se conjecturado sobre os benefícios dos probióticos no tratamento de SGI e os efeitos de sua suplementação após a cirurgia bariátrica tem sido objeto de várias publicações, com resultados divergentes. (Woodard *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2016; Wagner *et al.*, 2021; Lynch *et al.*, 2021; Harris *et al.*, 2022; Han *et al.*, 2022; Nowicki, Pories, 2023).

Em um estudo anterior conduzido pelos autores desta tese, a suplementação com probióticos (5 bilhões de UFC de *Lactobacillus acidophilus* e 5 bilhões de UFC de *Bifidobacterium lactis*) foi associada à melhora de sintomas de distensão abdominal em indivíduos nos primeiros três meses após a realização do RYGB.

Contudo, esses participantes apresentaram baixa prevalência de SGI e SIBO, devido ao período inicial de pós-operatório, quando a adesão ao aconselhamento nutricional tende a ser maior. Ponderamos então que uma intervenção com probióticos em um estágio mais avançado do pós-operatório, focada apenas em pacientes sintomáticos, poderia promover um alívio mais substancial dos sintomas gastrointestinais e reduzir a prevalência de SIBO.

No entanto, apesar dos esforços dos pesquisadores para avançar no conhecimento sobre a microbiota intestinal, ainda há poucas conclusões definitivas sobre as reais vantagens do uso de probióticos na população bariátrica, uma vez que os estudos realizados até o momento têm apresentado resultados contraditórios (Swierz *et al.*, 2020; Gutiérrez-Repiso, Moreno-Indias, Tinahones, 2021; Nowicki & Pories, 2023). Sendo assim, tornam-se necessários mais estudos que esclareçam os reais efeitos dos probióticos em pacientes submetidos ao BGYR que relatam queixas gastrointestinais significativas.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do uso de probióticos em pacientes com sintomas gastrointestinais após 1 ano de BGYR.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a prevalência de pacientes com SGI moderados ou severos que realizaram BGYR há pelo menos 1 ano.
- Avaliar os efeitos do uso de probióticos no SIBO em indivíduos que realizaram BGYR há pelo menos 1 ano.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OBESIDADE

Obesidade é definida como um excesso relativo ou absoluto das reservas corporais de gordura, com determinantes genéticos e ambientais, resultado de um desequilíbrio entre o consumo e o gasto calórico (SBCBM, 2017).

Sua etiologia é complexa e multifatorial e é de difícil controle clínico, aumentando o risco de desenvolvimento de inúmeras doenças como hipertensão, diabetes tipo 2, doença coronariana, dislipidemia, entre outras doenças metabólicas, hormonais e osteo-articulares (Chooi *et al.*, 2019; Ataey *et al.*, 2020; Lin *et al.*, 2021).

Segundo estimativas recentes, em 2035 a projeção é de que 25% dos adultos no mundo sofram com a obesidade, o que aponta para um grande problema de saúde pública global (ABESO, 2023). No Brasil, 18,9% da população enquadra-se nos critérios de obesidade, segundo o índice de massa corporal (IMC), e estima-se que esses valores aumentem de forma significativa nos próximos anos (SBCBM, 2018b).

Esse aumento significativo da prevalência da obesidade no último século tem sido associado à modernização da sociedade que tem aumentado o número e a intensidade dos fatores obesogênicos com maior oferta de alimentos com alta densidade energética e o desenvolvimento de tecnologias que reduzem ou substituem a atividade física (Frank, 2016; Meldrum, Morris, Gambone, 2017).

Os tratamentos clínicos de base consistem em mudanças do estilo de vida, com alterações dos padrões de dieta e atividade física, melhora da qualidade do sono e prescrições farmacológicas. No entanto, em graus severos de obesidade tem-se observado a falha dos tratamentos conservadores, com o retorno do peso perdido e agravamento da doença. Estima-se que apenas 5% das pessoas com obesidade mórbida que recebem tratamento clínico conseguem perder peso de forma efetiva, enquanto 90% acabam recuperando o peso perdido (Bettini; Bettini, 2018). Nesses casos, observa-se que a cirurgia bariátrica tem sido o tratamento mais eficiente e duradouro nessa população (English; Williams, 2018).

2.2 CIRURGIA BARIÁTRICA

Entre os tratamentos disponíveis atualmente, a cirurgia bariátrica é a que tem apresentado melhores resultados na perda do excesso de peso, remissão das comorbidades e melhora da qualidade de vida em indivíduos com IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ (English; Williams, 2018).

Segundo a SBCBM (2014), cirurgia bariátrica é definida como um “conjunto de técnicas cirúrgicas, com respaldo científico, destinadas ao tratamento da obesidade e doenças associadas ao excesso de gordura corporal ou agravadas por ela”.

Em 2005, o Conselho Federal de Medicina normatizou o tratamento cirúrgico da obesidade estabelecendo os critérios de indicação, riscos e os procedimentos liberados (BRASIL, 2010). Em 2015, a divulgação da Resolução nº 2.131/15 ampliou a lista de comorbidades relacionadas à obesidade nos critérios para cirurgia (CFM, 2015). Além disso, em 2017, a Resolução nº 2.172 estabeleceu diretrizes para a realização de cirurgia metabólica no tratamento de pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 (CFM, 2017).

Atualmente, o Brasil é o segundo país que mais realiza cirurgia bariátrica no mundo, com um aumento de 47% no número de cirurgias realizadas entre os anos de 2012 e 2017 (SBCBM, 2018a). As técnicas aprovadas no país são o BGYR, a Banda gástrica ajustável, a Gastrectomia vertical (Sleeve) e a Duodenal Switch, sendo o BGYR técnica mais escolhida, correspondendo a 75% do total de cirurgias realizadas e a 97% do total de procedimentos bariátricos efetuados na rede pública (SBCBM, 2018b Tonatto-Filho *et al.*, 2019).

O BGYR é um procedimento classificado como misto, onde são realizados o grampeamento e exclusão de parte do estômago com um desvio intestinal que promovem redução da ingestão alimentar, redução da superfície absorptiva, aumento da secreção de hormônios da saciedade e diminuição da fome. Está associada a perda de 40-45% do peso total, melhora da saúde metabólica e remissão de comorbidades (SBCBM, 2017).

Os benefícios dessa cirurgia podem ser explicados pelas alterações na secreção de hormônios responsáveis pela regulação do apetite e metabolismo, restrição na ingestão alimentar, modificações nas preferências alimentares e intolerâncias, mudanças anatômicas no trato gastrointestinal e, como tem sido mais

explorado recentemente, mudanças na composição da microbiota intestinal (Jorgensen *et al.*, 2013; Le Roux, 2006; Palleja *et al.*, 2016).

2.2.1 Microbiota Intestinal após Cirurgia Bariátrica

A microbiota intestinal, um ecossistema microbiano complexo que habita o trato gastrointestinal, tem demonstrado uma relação estreita com a saúde humana, particularmente no contexto da obesidade. Indivíduos com obesidade frequentemente apresentam menor diversidade e quantidade inferior de microrganismos intestinais com desequilíbrio em sua composição, condição essa denominada disbiose. Essa alteração microbiana está associada a inflamações crônicas de baixo grau, ganho de peso e resistência à insulina (Liu *et al.*, 2017).

A participação da microbiota na gênese e manutenção da obesidade está relacionada às interações metabólicas com ação local e sistêmica dos microrganismos, influenciando no nível de extração de energia proveniente dos alimentos, redução da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e da secreção de *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1), alteração da digestão de polissacarídeos, inibição do fator adiposo induzido pelo jejum com aumento dos triglicerídeos nos adipócitos e regulação negativa da oxidação dos ácidos graxos, cetogênese e secreção da insulina por inibição da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) (Boulangé *et al.*, 2016; Miraghajani *et al.*, 2017; Backhed *et al.*, 2004; Winder, Hardie, 1999).

A cirurgia bariátrica tem se mostrado eficaz não apenas na redução sustentada de peso, mas também na modulação da microbiota intestinal. Pesquisas indicam que a cirurgia provoca alterações significativas na composição e função da microbiota, com aumento da diversidade microbiana e mudanças nas espécies bacterianas presentes. Essas modificações estão associadas a melhorias no metabolismo da glicose, na sensibilidade à insulina e na redução da inflamação (Debédát, Clément, Aron-Wisnewsky, 2019).

Essas modificações no perfil da microbiota seriam decorrentes da exclusão do duodeno na passagem dos alimentos, com diminuição da exposição do bolo alimentar às enzimas digestivas intestinais, à redução da produção de ácido clorídrico estomacal, à alteração o peristaltismo intestinal e ao aumento de oxigênio no intestino, favorecendo do crescimento de bactérias como Proteobacteria, Veillonella,

Gemella, Streptococcus, Akkermansia e diminuição de Blautia e Bifidobacterium, além de facilitar o desenvolvimento de SIBO (Chen *et al.*, 2016; Mouillot *et al.*, 2020; Gutiérrez-Repiso, Moreno-Indias, Tinahones, 2021).

2.2.2 Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado

O SIBO é uma condição caracterizada pela proliferação excessiva de bactérias no intestino delgado, sendo diagnosticado quando a contagem de bactérias no intestino delgado é superior a $>10^3$ UFC/ml (Pimentel *et al.*, 2020).

Tal condição é naturalmente evitada por mecanismos de defesa do trato gastrointestinal superior, como a secreção de ácido gástrico, a produção de enzimas pancreáticas, a resposta imunológica do intestino, a presença de ácidos biliares, a motilidade do intestino delgado, a integridade da mucosa e a barreira anatômica e funcional fornecida pela válvula ileocecal (Pimentel *et al.*, 2020). A falha em qualquer um desses mecanismos pode favorecer o desenvolvimento de SIBO.

Esse cenário é observado em várias condições clínicas, como alterações na estrutura intestinal, a exemplo de diverticulose, fístulas e doença de Crohn; em cirurgias digestivas, como ressecções gástricas, intestinais ou da válvula ileocecal, bypass gástrico e funduplicatura gástrica; em distúrbios da motilidade gastrointestinal, como gastroparesia, pseudo-obstrução do intestino delgado e inércia colônica; em doenças sistêmicas, como diabetes, esclerodermia, hipotireoidismo, AIDS e condições crônicas hepáticas, renais ou pancreáticas. Outras situações, como o envelhecimento, o uso prolongado de narcóticos ou inibidores da bomba de prótons, também podem contribuir para o surgimento de SIBO (Saad, Chey, 2014; Andalib *et al.*, 2015; Ponziani, Gerardi, Gasbarrini, 2015; Pimentel *et al.*, 2020).

Esse aumento anormal de bactérias o intestino delgado pode gerar uma série de sintomas incômodos, como flatulência, distensão abdominal, dor abdominal, náuseas, diarreia e má absorção de nutrientes (Pimentel *et al.*, 2020).

A cirurgia bariátrica, especialmente o BGYR, tem sido associada a um aumento na incidência de SIBO. Essa associação pode ser atribuída a diversas modificações anatômicas e fisiológicas resultantes da cirurgia, como a criação de uma alça cega e alterações na motilidade intestinal, que podem permitir a migração de bactérias do cólon para o intestino delgado, favorecendo o supercrescimento bacteriano (Ulker, Yildiran, 2019; Rezaie, Pimentel, Rao, 2016).

Os sintomas associados ao SIBO podem impactar de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes após a cirurgia bariátrica, comprometendo a adesão ao tratamento e os resultados em longo prazo (Raaijmakers *et al.*, 2017). Além disso, o SIBO também tem sido associado a uma menor redução de peso após cirurgias bariátricas, a alterações hepáticas em indivíduos com obesidade, à síndrome metabólica e a deficiências nutricionais (Sabaté *et al.*, 2008; Woodard *et al.*, 2009; Shanab *et al.*, 2011; Saad, Chey, 2014).

Estudos indicam que a prevalência de SIBO em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica varia entre 40% em indivíduos assintomáticos a 80-90% em sintomáticos (Andalib *et al.*, 2015; Sabate *et al.*, 2017; Mouillot *et al.*, 2020). Essa alta prevalência ressalta a importância do diagnóstico e tratamento precoces do SIBO nesses pacientes (Sabate *et al.*, 2017).

O diagnóstico pode ser desafiador, pois seus sintomas são inespecíficos e podem ser confundidos com outras desordens gastrointestinais (Ishida *et al.*, 2014). Os testes diagnósticos mais utilizados incluem o teste respiratório com lactulose ou glicose, além da cultura de conteúdo intestinal (Pimentel *et al.*, 2020).

O tratamento do SIBO envolve o uso de antibióticos para eliminar o excesso de bactérias no intestino delgado, bem como a correção de fatores predisponentes, como a redução no consumo de açúcares fermentáveis e a normalização da motilidade intestinal (Pimentel *et al.*, 2020; Martins *et al.*, 2017). Além disso, recentemente, alguns estudos tem sugerido o uso de probióticos como agentes de modulação da microbiota e redução de SIBO (Zhong *et al.*, 2017)

2.2.1.1 Teste de Hidrogênio Expirado

A forma menos invasiva, mais barata e validada para o diagnóstico de alguns distúrbios gastrointestinais, como o SIBO, é o teste respiratório.

Dentre os gases presentes o trato gastrointestinal (ar engolido durante a alimentação, gases gerados pelas reações químicas intestinais e os produzidos pelo metabolismo bacteriano), o Hidrogênio (H₂) e o Metano (CH₄) são oriundos exclusivamente do metabolismo microbiano intestinal a partir da fermentação de carboidratos não absorvidos. Após sua produção, esses gases entram na circulação sanguínea, chegam aos pulmões e são excretados pela respiração, permitindo sua

detecção por dispositivos apropriados, sendo utilizados como marcadores diagnósticos de SIBO (Rezaie, Pimentel, Rao, 2016).

Para a realização do teste respiratório, substratos como glicose, lactulose, frutose, sorbitol, inulina e sacarose podem ser utilizados (Rezaie et al., 2017). No entanto, a glicose é o substrato preferido para diagnóstico de SIBO, uma vez que sua especificidade é de 81,8% e sua sensibilidade de 62,5%, com valor preditivo positivo de 80% e valor preditivo negativo de 65,5%, com uma acurácia geral de 71,7% (Gasbarrini et al., 2009; Rana, Malik, 2014).

O protocolo para realização do teste respiratório em paciente submetidos à cirurgia bariátrica difere-se do método tradicional por oferecer quantidade reduzida de glicose, a fim de evitar síndrome de dumping nesses indivíduos (Andalib et al., 2015; Wagner et al., 2021). Com o paciente em jejum por no mínimo 12 horas, o ar expirado é aferido através de um espirômetro, sendo esse valor considerado o basal. A seguir, é oferecido 25g de glicose diluídos em 250ml de água e partir de então, as medições passam a ser realizadas a cada 20 minutos por 100 minutos. A avaliação de SIBO é realizada a partir da leitura dos dados, com diagnóstico positivo quando aferido valores iguais ou superiores a 20ppm de H₂ no valor basal, ou o aumento de 10ppm de H₂ comparado ao valor basal em qualquer uma das medições posteriores (Andalib et al., 2015; Pimentel et al., 2020).

2.2.3 Sintomas Gastrointestinais

Diversos SGI, como dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, distensão abdominal, irregularidades no fluxo intestinal e refluxo gastroesofágico estão relacionados à obesidade mórbida, sendo mais intensos e frequentes se comparados à prevalência em indivíduos sem obesidade (Delgado et al., 2004; Ballem et al., 2019; Boerlage et al., 2019)

Embora a cirurgia bariátrica reduza a morbidade, mortalidade e melhore a qualidade de vida, as modificações anatômicas, funcionais e da microbiota gastrointestinal podem induzir ao surgimento de efeitos colaterais indesejados, tais como dor, distensão e ruídos abdominais, náuseas, vômitos, eructação, disfagia, flatulência, constipação e urgência para evacuar (Hogestol et al., 2017; Boerlage et al., 2019).

É esperado que com a cirurgia haja melhora da qualidade de vida dos indivíduos, principalmente nos quesitos relacionados aos aspectos físicos (Raouf *et al.*, 2015; Raajmakers *et al.*, 2017). No entanto, a presença de SGI pode comprometer os afazeres diários e a percepção de benefícios da cirurgia.

Segundo Boerlage *et al.* (2019), sintomas como dor abdominal, borborigmos e flatulência aumentam de forma significativa após BGYR, se comparado a antes da cirurgia, enquanto regurgitação e disfagia podem diminuir.

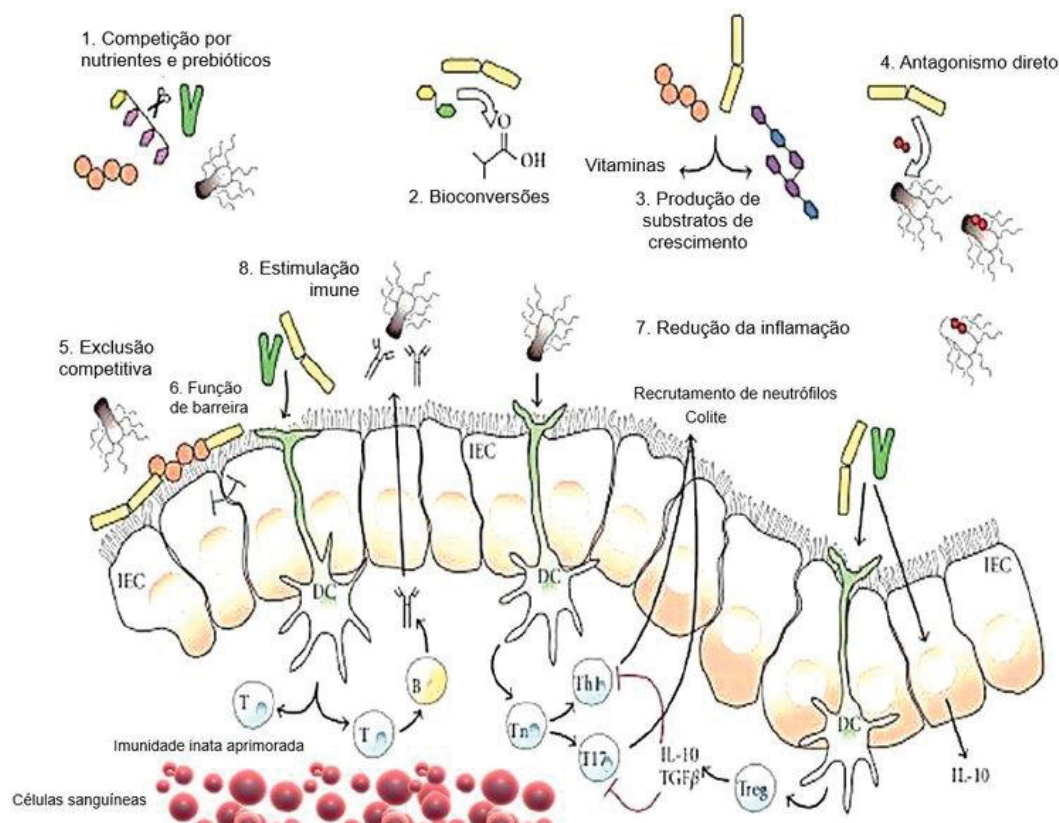
Esses desconfortos podem ser explicados pela redução de acidez gástrica e diminuição da ação das enzimas pancreáticas, com a exclusão da passagem do alimento pelo duodeno após BGYR, que favorece o aumento de macronutrientes não digeridos no cólon, ocasionando aumento da fermentação bacteriana e desenvolvimento dos SGI (Chen *et al.*, 2016). Além disso, a presença de SIBO e a alteração do perfil de microbiota intestinal podem intensificar esses desconfortos e diminuir a qualidade de vida desses indivíduos (Chen *et al.*, 2016)

2.3 PROBIÓTICOS e SIMBIÓTICOS

Os probióticos, microrganismos vivos predominantemente bacterianos, têm sido amplamente reconhecidos como agentes promissores na promoção da saúde humana. Quando administrados em quantidades adequadas, desempenham um papel essencial na modulação do complexo ecossistema microbiano que reside no trato gastrointestinal (Sherwin, Dinan, Cryan, 2018; Valdés *et al.*, 2018).

Os probióticos possuem a capacidade de atuarem como moduladores da microbiota intestinal ao competirem com microrganismos patogênicos por nutrientes e locais de adesão, além de produzirem substâncias antimicrobianas capazes de inibir o crescimento de bactérias prejudiciais (FIGURA 1).

FIGURA 1 - DIAGRAMA SOBRE MECANISMOS DE AÇÃO DOS PROBIÓTICOS



FONTE: MAQUINÉ et al (2024)

LEGENDA: (1) competição por ingredientes dietéticos como substratos de crescimento; (2) bioconversão de, por exemplo, açúcares em produtos de fermentação com propriedades inibitórias; (3) produção de substratos de crescimento, como EPS ou vitaminas, para outras bactérias; (4) antagonismo direto por bacteriocinas; (5) exclusão competitiva para sítios de ligação; (6) melhoria da função de barreira; (7) redução da inflamação, alterando assim as propriedades intestinais para colonização e persistência no interior; e (8) estimulação da resposta imune inata por mecanismos ainda desconhecidos. IEC: células epiteliais; DC: células dendríticas; células T: células T linfócitos

Ao restaurar o equilíbrio microbiano, os probióticos promovem o funcionamento adequado do intestino e fortalecem as defesas imunológicas do organismo (Van Baarlen, Wells & Kleerebezem, 2013).

A eficácia dos probióticos depende da cepa bacteriana, da dosagem e das características individuais do hospedeiro. A escolha de cepas específicas e a formulação adequada dos produtos são cruciais para assegurar a viabilidade dos microrganismos durante o trânsito pelo trato gastrointestinal e sua colonização efetiva no intestino (Binns, 2013).

Os simbióticos, por sua vez, são uma combinação de probióticos e prebióticos que têm sido amplamente estudados por seu potencial terapêutico em modular a microbiota intestinal e promover benefícios à saúde gastrointestinal. A associação de probióticos com prebióticos (substratos que alimentam seletivamente esses

microrganismos) cria uma sinergia que melhora a sobrevivência e a colonização dos probióticos no trato gastrointestinal. Esse efeito combinado tem mostrado benefícios na redução de inflamações intestinais e na melhoria dos sintomas de condições como a síndrome do intestino irritável (SII), conforme demonstrado por estudos recentes (Davani-Davari *et al.*, 2019; Rau *et al.*, 2024).

Pesquisas indicam que simbióticos podem aumentar a diversidade e a estabilidade da microbiota intestinal, reduzir a permeabilidade intestinal e modular respostas imunológicas, o que é particularmente benéfico em distúrbios gastrointestinais relacionados à disbiose (Sanders *et al.*, 2021).

Sendo assim, os probióticos e os simbióticos despontam como potenciais intervenções terapêuticas para a promoção da saúde humana. Sua capacidade de modular a microbiota intestinal e influenciar diversas funções fisiológicas oferece novas oportunidades para o tratamento e prevenção de várias doenças. Entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer seus mecanismos de ação e identificar as cepas mais eficazes para cada condição clínica (Parker *et al.*, 2018).

2.3.1 Uso de Probióticos e Simbióticos em Cirurgia Bariátrica

Até o presente momento, poucos foram os estudos realizados com o uso de probióticos em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica.

A suplementação de 5 bilhões de UFC de *Lactobacillus acidophilus* NCFM® e 5 bilhões de UFC de *Bifidobacterium lactis* Bi-07® por três meses em pacientes recém-submetidos ao BGYR proporcionou uma melhora significativa nos níveis séricos de 25-OH vitamina D, uma tendência de elevação dos níveis de vitamina B12 e uma redução significativa dos níveis de triglicerídeos (Ramos *et al.*, 2021). Adicionalmente, observou-se maior redução de N-óxido de trimetilamina (TMAO) e alanina no grupo probiótico, com maior aumento de β -hidroxibutirato, se comparado ao grupo controle, indicando melhora dos parâmetros metabólicos nos pacientes que receberam o probiótico (Ramos *et al.*, 2022).

Ao influenciarem o sistema nervoso, os probióticos podem diminuir a sensação de fome e aumentar a saciedade por atuarem nos níveis de adiponectina e leptina, contribuindo para um metabolismo mais eficiente para a queima de gordura (Wang *et al.*, 2023). Além disso, podem contribuir com a redução de sintomas de dependência e compulsão alimentar em pacientes após BGYR (Carlos *et al.*, 2022).

Foi constatado no estudo de Wang *et al.* (2023) que o uso de probióticos pode retardar a progressão da lesão hepática, ajudando a proteger o fígado contra os danos causados pela obesidade e pela cirurgia bariátrica, pode melhorar o metabolismo lipídico, ao reduzirem os níveis de colesterol e triglicerídeos no sangue, e ajudar a regular a microbiota intestinal, o que melhora a absorção de nutrientes e reduz a sensação de fome.

Melali *et al.* (2024), por sua vez, observou que o uso de simbióticos por 3 meses em pacientes submetidos ao BGYR, reduziu os níveis de glicemia de jejum e HbA1C de forma significativa, em comparação ao grupo placebo, e essa diferença se manteve ainda mais acentuada aos 6 meses. Da mesma forma, os níveis de vitamina B12 no grupo intervenção aumentaram substancialmente com concentrações significativamente superiores às observadas no grupo placebo após 3 e 6 meses.

No entanto, segundo os autores desses estudos, apesar do possível benefícios do uso dos probióticos e simbióticos após cirurgia bariátrica, ainda faltam ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para esclarecer melhor os efeitos terapêuticos dos mesmos nessa população.

2.3.2 Artigo 1 - Efeito dos Probióticos e dos Simbióticos no Tratamento da SIBO e de outros SGI após Cirurgia Bariátrica.

Vários trabalhos na literatura avaliaram os efeitos da administração de probióticos ou de simbióticos no tratamento da SIBO e de outros SGI após cirurgia bariátrica. Estes trabalhos foram revisados e analisados pela autora desta tese na forma de artigo científico, conforme explicado a seguir.

Este artigo foi aceito para publicação na revista *Obesity Surgery*, cujo fator de impacto é de 2.9 (2022), em 19 de novembro de 2024 (ANEXO 1).

O artigo está apresentado de acordo com as normas da revista.

**Use of probiotics and synbiotics in the treatment of Small Intestinal Bacterial
Overgrowth (SIBO) and other gastrointestinal symptoms after metabolic bariatric
surgery: a systematic review and meta-analysis**

Nathalia Ramori Farinha Wagner, RD, MS^{1*}; Ricardo Fernandes, RD, Ph.D²; Michelle T F Reichmann RD, Ph.D³; Maria Clara Peixoto Lopes, RD, MS⁴; Larissa L S Welc⁵; Antonio Carlos Ligoeki Campos MD, Ph.D.⁶

¹Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro, 181, Centro, Curitiba, PR, Brazil, 80060-900. Email: nathalia_farinha@yahoo.com.br

²Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD): Rodovia Dourados/Itahum, Km 12, Cidade Universitária, Dourados, MS, Brazil, 79804-970. Email: ricardofernandes@ufgd.edu.br

³Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro, 181, Centro, Curitiba, PR, Brazil, 80060-900. Email: nutrimireichmann@gmail.com

⁴Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro, 181, Centro, Curitiba, PR, Brazil, 80060-900. Email: mah-pl@hotmail.com

⁵Unicesumar, Rua Itajubá, 673, Portão, Curitiba, PR, 81050-610. Email: lari.welc@gmail.com

⁶Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro, 181, Centro, Curitiba, PR, Brazil, 80060-900. Email: aclcampos@hotmail.com

*Correspondence to: Nathalia Ramori Farinha Wagner. Estrada da Mina do Ouro, 355, Casa 41. CEP 82010-510. Santo Inácio. Curitiba-PR BRAZIL. Email: nathalia_farinha@yahoo.com.br

SUMMARY

Metabolic bariatric surgery is considered the most effective treatment for severe obesity, however it may be associated with the development of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and other gastrointestinal symptoms (GIS). This study conducted a systematic review

and meta-analysis to evaluate the effects of probiotics or synbiotics on GIS and SIBO in post-metabolic bariatric surgery patients. Five studies that investigated the effect of probiotics or synbiotics in the treatment of post-surgery GIS were included in the review, with three focusing on SIBO. For the meta-analysis, three studies assessed GIS, and two examined SIBO. The results showed that probiotics did not offer significant benefits in treating GIS or SIBO in these patients.

Key words: Bariatric surgery, Probiotics, Gastrointestinal symptoms, Meta-analysis

Key points:

1. Metabolic bariatric surgery is associated with SIBO and other GIS.
2. The use of probiotics does not seem to alleviate GIS after RYGB
3. The use of probiotics does not seem to alleviate SIBO after RYGB

INTRODUCTION

The modernization of society over the last 150 years has significantly increased the quantity and intensity of factors that contribute to obesity, providing a greater supply of high-energy-density foods, technologies and infrastructures that reduce or replace physical activity, and forms of entertainment that require low energy expenditure [1,2].

Obesity is currently considered a global problem and is related to increased associated medical problems and reduced life expectancy [3]. Because it has a multifactorial etiology, its treatment is complex, with metabolic bariatric surgery being the most effective treatment for obesity at more advanced levels [4].

Despite reducing associated medical problems related to high weight, metabolic bariatric surgery has undesirable side effects, such as increased GIS, which can affect the

quality of life of patients after the surgery. Such symptoms are related to anatomical and functional changes in the gastrointestinal tract and alterations in the intestinal microbiota that can favor the development of SIBO [5,6,7,8].

Recent studies have observed that modulation of the intestinal microbiota with the use of probiotics or synbiotics in various pathologies was associated with reduced GIS [9,10,11].

Probiotics, defined as beneficial live microorganisms, have been extensively studied for their potential to modulate the gut microbiota, with widely recognized benefits for human health. Probiotic supplementation can enhance microbiota diversity by competing with pathogenic microorganisms for nutrients and adhesion sites, while also producing antimicrobial substances that inhibit pathogen growth [12,13]. Recent studies highlight the role of synbiotics—combinations of probiotics and prebiotics—in amplifying these effects by providing specific nutrients that nourish probiotic bacteria, thereby improving their survival in the intestinal tract, improving symptoms of gastrointestinal disorders [14,15]

Thus, both probiotics and synbiotics emerge as promising therapeutic interventions for promoting human health. However, it is still unclear what the impact of the use of these supplements on the management of GIS and SIBO after metabolic bariatric surgery.

Considering that the prevalence of GIS and SIBO in this population can exceed 60% and vary from 29% to 53% [8,16], respectively, it is relevant to evaluate whether the use of probiotics and synbiotics could minimize the adverse effects of metabolic bariatric surgery and improve the quality of life after surgery.

Therefore, the objective of this study was to perform a systematic review with meta-analysis on the effects of the use of probiotics or synbiotics on GIS and SIBO in patients subjected to metabolic bariatric surgery.

MATERIALS AND METHODS

A protocol of the study had been registered in Open Science Framework database available at DOI 10.17605/OSF.IO/MKE7J.

Search

The databases consulted for the online selection of articles were: Pubmed, Medline and Lilacs. The Health Sciences Descriptors (DeCs) used were: Probiotics, probiotic, synbiotic and bariatric surgery, associated with the ballpark operators in each search platform (“Probiotics” and “bariatric surgery”; “Probiotic” and “bariatric” surgery”; “synbiotic” and “bariatric surgery”). The searches were carried out by two independent authors.

Eligibility criteria and Data extraction

Original articles available online in full, published between 2009 and 2024 (last 15 years), conducted in adults undergoing metabolic bariatric surgery which addressed the effects of probiotic use on GIS and/or SIBO. Publications in English, Portuguese or Spanish were included. Articles whose content did not address the topics under study, theses, dissertations, literature reviews or case studies were excluded. The research was conducted in June 2024.

Relevant information such as author names, year of publication, surgical technique studied, number of participants, probiotics or synbiotics used, type of control group, intervention duration, questionnaires used to assess GIS, and the main findings of the studies were compiled into a specific table.

The questionnaire utilized for GIS assessment was included in the table as additional information to enhance understanding of the research, given its potential influence on study results. For the same reason, the protocol for SIBO diagnosis was also evaluated, as protocol adaptations may affect the sensitivity of the tests performed and, consequently, the results obtained.

Risk of bias analysis

To analyze the risk of bias of the selected studies, the Cochrane Rob2 tool for randomized parallel-arm studies and crossover studies was used [17]. The analysis was performed independently in pairs by the lead author and the second author.

Statistical analysis

For the qualitative analysis, methodological and statistical data were summarized in a narrative form and in a characterization table of the included studies. Two studies were not included in the meta-analysis, as one of them was the only one using synbiotics as an intervention [18] and another used digestive enzymes in the control group, not being an adequate comparative basis, given that this intervention could be associated with direct benefits regarding the outcomes evaluated [19].

For the quantitative analysis (meta-analysis), standardized mean differences (SMD) and their respective 95% confidence intervals were calculated for the outcome “GIS”. When mean differences were not reported in the studies that had baseline and final outcome data, they were calculated as follows: 1) mean at final time in the intervention group – mean at baseline in the intervention group; 2) mean at final time in the control group – mean at baseline in the control group. The standard deviations of the mean differences were calculated using the following formula: $([\text{standard deviation at baseline}]^2 + [\text{standard deviation at final time}]^2 - [2 \times r \times \text{standard deviation at baseline} \times \text{standard deviation at final time}])$ [20,21]. Due to methodological variability, especially due to the different tools for assessing outcomes between studies, a more conservative correlation coefficient of 0.5 was used [20,21]. For one of the studies [22], the WebPlot Digitizer[®] (<https://automeris.io/>) software was used to extract numerical data related to the outcome from a bar graph. Regarding the outcome “occurrence of SIBO”, the risk ratios and their respective 95% confidence intervals were calculated

considering the number of participants in each group who did or did not present SIBO after supplementation. It is important to highlight that at the baseline time of the studies that comprised the analysis of this outcome, there was no significant difference for any of the groups analyzed regarding the presence of SIBO ($p > 0.05$).

The fixed effect model was applied with the Mantel-Haenszel method, or the random-effects model was used using the Der Simonian and Laird method, adopting a p -value < 0.05 as statistically significant. The random-effects model was the standard considered in the interpretation of data on GIS due to the presumption that the effects of the intervention were not truly identical, either due to the different methodological or clinical characteristics between the studies. For the analysis in the random-effects model in SMD, Hedges' g statistic was used. The interpretation of the SMD was based on the study by Rosenthal (1996), in which 0.2, 0.5 and 0.8 represent small, moderate and large effect size, respectively. For the interpretation of data on the occurrence of SIBO, the standard considered was the fixed effects model, since the studies presented similar methodological characteristics and did not present heterogeneity.

To test the heterogeneity in the dispersion pattern of the results, the I^2 test and Cochran's Q test were calculated, considering as heterogeneous the value $\geq 50\%$ or the p -value < 0.10 , respectively [20].

Leave-one-out sensitivity analyses were applied to the analysis of GIS to assess the impact of removing each of the studies on SMD. In the analysis of the occurrence of SIBO, it was not possible to perform sensitivity analysis due to the inclusion of only two studies.

Meta-regression and publication bias analyses were not performed, as the minimum number of studies for implementing these analyses was not reached (≥ 10) [20, 24].

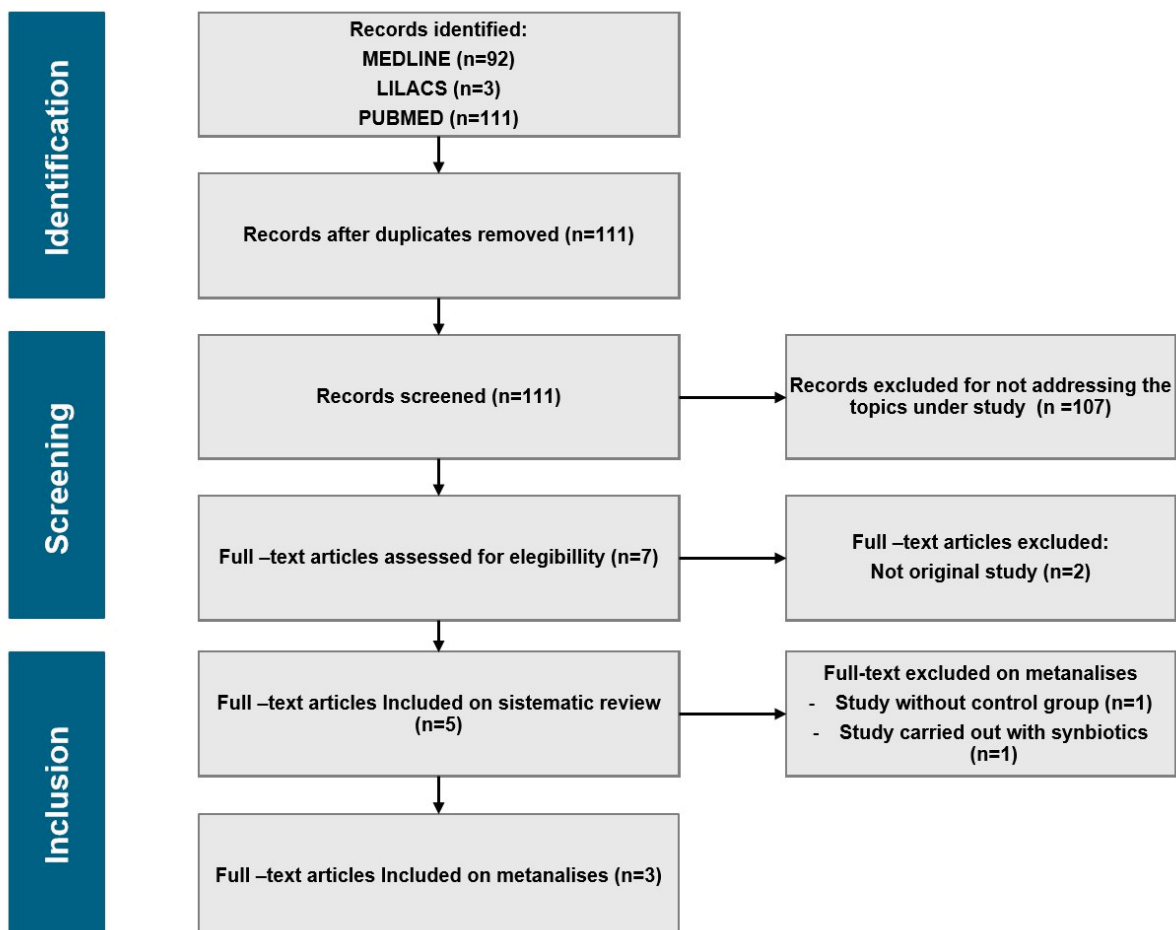
All statistical analyses were performed using STATA[®] software version 13.1 (StataCorp LP, Texas, USA).

RESULTS

Search results

A total of 206 articles were identified in the databases searched. Of these, 95 studies were duplicate and were excluded from further review. Among the 111 remaining articles, five studies were selected for inclusion in the systematic review, as they evaluated the effects of probiotics or synbiotics in the treatment of GIS following metabolic bariatric surgery [16,18,19,22,25]. Three of these studies also investigated the impact of probiotics on the occurrence of SIBO [16, 22, 25]. The selection process is summarized in Figure 1.

Figure 1 – PRISMA flowchart of data collection



Assessment of risk of bias

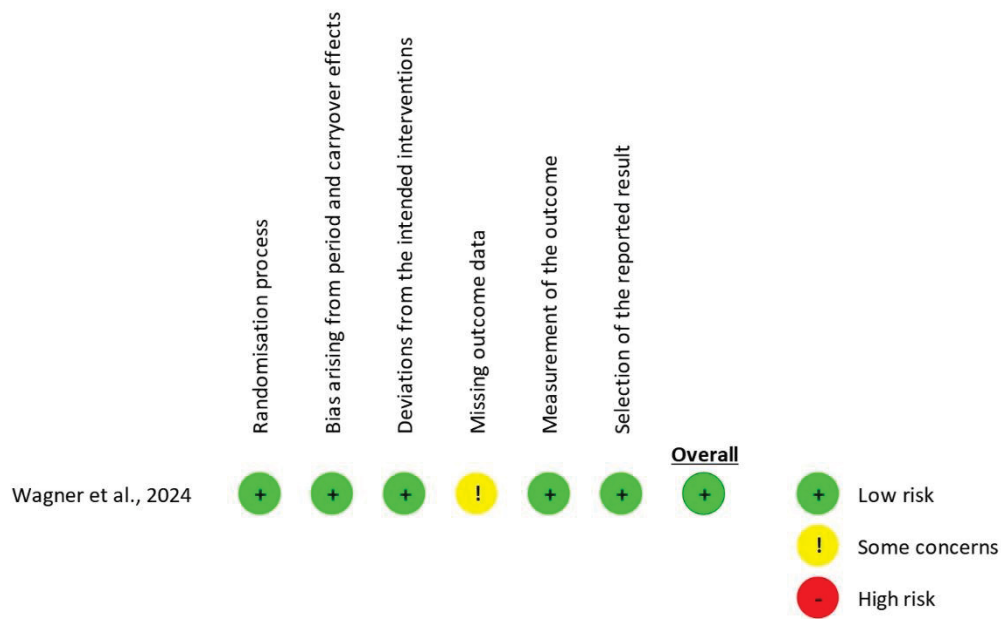
All articles included in the study were assessed using the Cochrane RoB 2 tool, specifically designed for randomized controlled trials (RCTs), and were identified as having a low risk of bias. The crossover study by Wagner et al. (2024) was evaluated with the version of the RoB 2 tool tailored for crossover designs, as shown in Figures 2a and 2b.

The studies by Wagner et al. (2021) and Wagner et al. (2024), although classified as low risk of bias, were identified as having "some concerns" in the "missing outcome data" domain. This classification occurred because the studies did not provide information regarding the reasons why only some participants were not subjected to the SIBO diagnostic test.

Figure 2a - Risk of bias assessment for individually-randomized, parallel-group trials



Figure 2b - Risk of bias assessment for crossover trials



Outcomes in probiotic and synbiotic trials

Of the five studies selected, four assessed the effects of probiotic supplementation, while one evaluated the use of synbiotics. The duration of the interventions ranged from 2 weeks to 6 months, with no standardization in terms of dosage or choice of strains. The strains used included those from the Clostridium, Streptococcus, Lactobacillus, and Bifidobacterium families, with the latter two being the most prevalent across the studies (Table 1).

Table 1 – Articles selected for systematic review

Authors	Procedure	Sample (control/intervention)	Probiotic used	Control group	Usage time	Questionnaire used	Results analyzed
Woodard et al., 2009 [18]	RYGB ^a	22/19	Puritan's Pride® - 2.4 billion CFU ^b of Lactobacillus species	Placebo (composition not reported)	6 months	GIQoL ^c	Both groups had a significant improvement in gastrointestinal quality of life after surgery, with no significant difference between the groups, although the probiotic group had a higher score in absolute values. The levels of exhaled H ₂ after 6 weeks of surgery were lower than preoperative values in both groups. However, at 3 and 6 months postoperatively, only the probiotic group maintained the reduction in H ₂ levels.
Chen et al., 2016 [15]	RYGB ^a and mini-gastric bypass	19 (Group A)/ 18 (Group B)/ 16 (Group C)	Group A received 5 billion CFU ^b of Clostridium butyricum MIYAIRI 2x/day and Group B received 8 billion CFU ^b of Clostridium butyricum MIYAIRI 2x/day and Group C received 8 billion CFU ^b of Clostridium butyricum MIYAIRI 2x/day	Group C received Digestive Enzymes (s Aczym	2 weeks	Modified-GIQoL ^c	There was no statistically significant difference between the 3 groups regarding gastrointestinal quality of life. There was an improvement in symptoms (abdominal pain,

Wagner et al., 2021 [21]	RYGB ^a	39/34		5 billion CFU ^b of Lactobacillus acidophilus and 5 billion CFU ^b of Bifidobacterium lactis	of containing 100 mg takadiastase N, 20 mg cellulase AP, 50 mg lipase MY, and 100 mg pancreatin)	3 months	GSRs ^d	The use of probiotic for 3 months reduced the presence of bloating. Probiotic use did not significantly alter the presence of SIBO.	abdominal bloating, excessive passage of gas, foul smell of flatulence, belching, abdominal noises and heartburn) after 2 weeks in the 3 groups regardless of the surgical technique.
Wagner et al., 2024 [12]	RYGB ^a	47/47 (cross-over study)		50 billion CFU ^b of probiotics (Lactobacillus acidophilus La-14, Bifidobacterium lactis BI-04, Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium longum BI-05,	Capsules of starch	8 weeks	GSRs ^d	No statistically significant effects were observed regarding probiotic use on gastrointestinal symptoms and SIBO.	

Melali et al., 2024 [14]	RYGB ^a	67/68	Lactobacillus plantarum Lp-115, Bifidobacterium bifidum Bb-06, Lactobacillus gasseri Lg-36)	Familact (Lactobacillus rhamnosus ; Lactobacillus casei; Lactobacillus bulgaricus ; Lactobacillus acidophilus ; Bifidobacterium breve; Bifidobacterium longum ; Streptococcus thermophilus 10 ⁹ CFU ^b + FOS)	Placebo (composition not reported)	3 months	GIQoL ^c	Improvement in gastrointestinal symptoms in both groups after surgery. However, patients in the synbiotic group had substantially higher GIQoL ^c scores than the control group.
--------------------------	-------------------	-------	---	--	------------------------------------	----------	--------------------	--

All studies involved patients who had undergone Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB), and the study by Chen et al. (2016) additionally included participants who underwent mini-gastric bypass, which differs from the traditional procedure by employing a single anastomosis between the stomach and small intestine.

In relation to the methodologies employed to assess the results, the effects of probiotic supplementation on GIS were evaluated using three distinct instruments: the Gastric Symptom Rating Scale (GSRS) [16,25], the Gastrointestinal Quality of Life (GIQoL) [18,22], and the Modified-GIQoL [15], which incorporated two additional symptoms (foul flatus and oil flatus). Similarly, SIBO assessment was performed using two different protocols. One protocol [22] involved the administration of approximately 236 mL of skim milk containing 13 g of carbohydrates, while the other studies [16,25] used 25 g of glucose dissolved in water for the evaluation.

In total, three studies evaluating 202 participants were included in the meta-analysis of GIS [16,22,25]. The study by Chen et al. (2016) was excluded because it did not present a control group, and the study by Melali et al. (2024) was excluded because it was the only one to use synbiotics.

The results indicated a non-significant effect of probiotics on GIS (SMD 0.33; 95%CI -0.25 - 0.92; $p = 0.258$), as shown in Figure 3. Similarly, the sensitivity analysis using the leave-one-out method demonstrated that the removal of each individual study did not significantly alter the results, as illustrated in Figure 4.

Figure 3 – Effect of probiotics on GIS

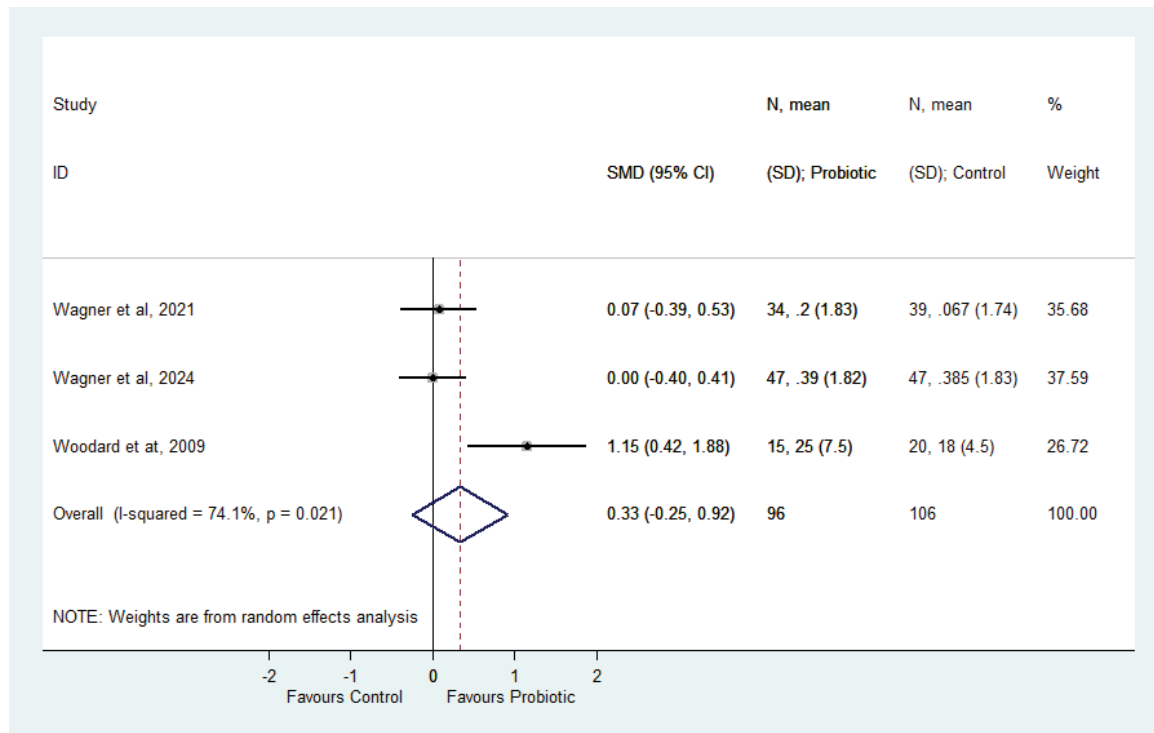
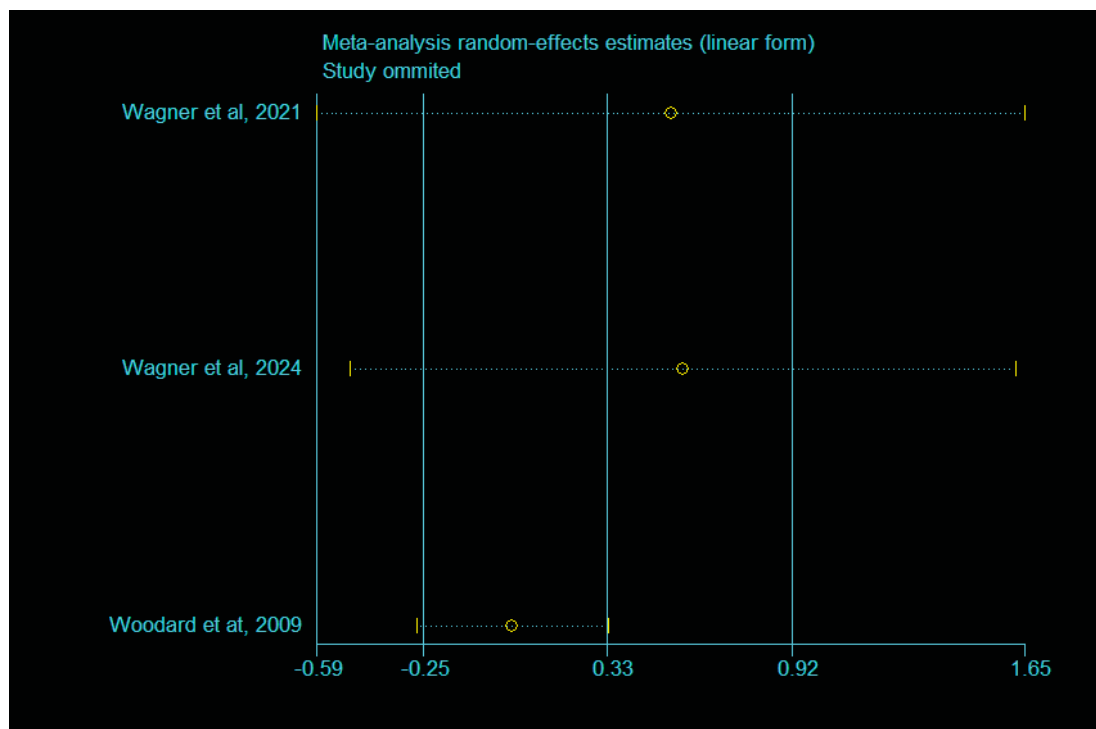
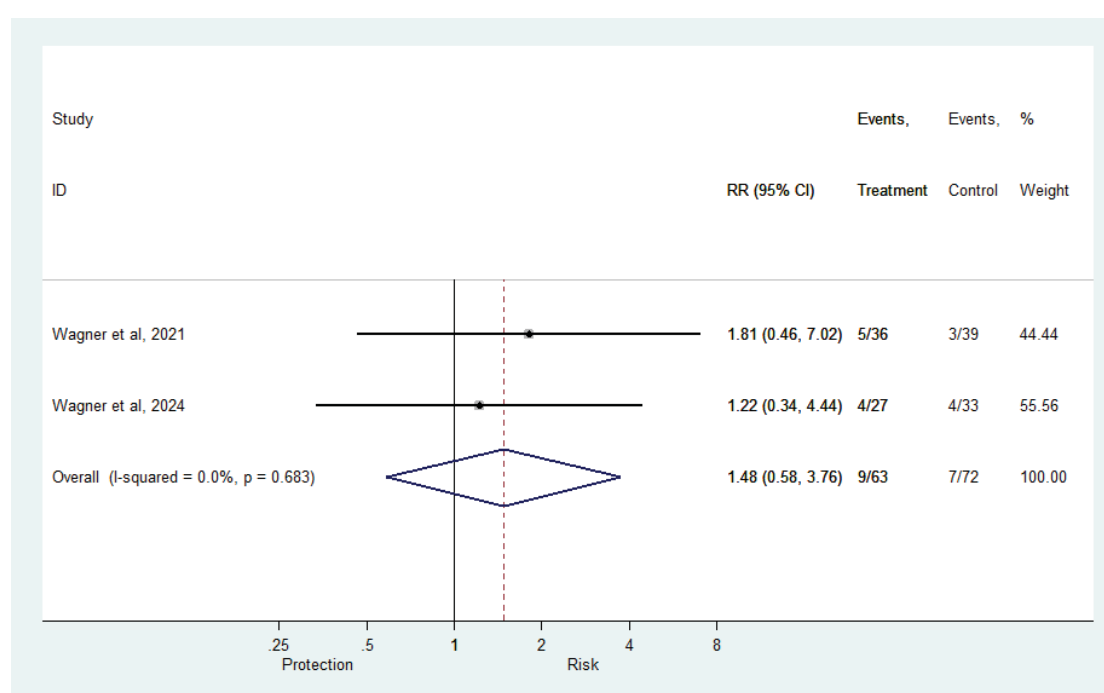


Figure 4 – Sensitivity analysis of studies



Regarding the meta-analysis assessing the effects of probiotic supplementation on SIBO, two studies, involving a total of 135 participants, were included in the analysis [16,25]. The study conducted by Woodard et al. (2009) was excluded, as it lacked a SIBO diagnosis, focusing instead on the quantitative evaluation of expired hydrogen. The results indicated no statistically significant effect of probiotic supplementation on the incidence of SIBO (RR 1.48; 95% CI 0.58 – 3.76; $p = 0.408$), as depicted in Figure 5.

Figure 5 – Effect of probiotics on SIBO



DISCUSSION

In this review, we included 5 articles that evaluated the effects of the use of probiotics or synbiotics on GIS in patients undergoing RYGB [16,18,19,22,25], of which 3 evaluated the presence of SIBO among patients [16,22,25]. Of the 5 articles, 3 were included in the meta-analysis that evaluated the effects of probiotics on GIS [16,22,25] and 2 in the meta-analysis of the effects on SIBO [16,25]. It was not possible to observe a statistically significant improvement in any of the parameters in patients supplemented with probiotics.

One of the expected effects after metabolic bariatric surgery is an improvement in quality of life, resulting from a decrease in the number and severity of associated medical problems related to excess weight [26]. However, with the anatomical and functional changes resulting from the surgical procedure, the development of GIS can be a frequent complaint in this population, affecting approximately 69% at moderate and/or severe levels [16].

Commonly reported symptoms include abdominal pain and abdominal noise, excessive passage of gas, changes in intestinal flow, heartburn, nausea, vomiting, flatulence, among others [19].

In RYGB, these changes are related to the exclusion of the duodenum in the passage of food, with decreased exposure of the food bolus to intestinal digestive enzymes, reduced production of gastric hydrochloric acid, changes in intestinal peristalsis and increased oxygen in the intestine, contributing to changes in the number and type of intestinal bacteria, which may favor the development of SIBO [27,28].

SIBO was investigated in 3 of the 5 selected studies, with significant improvement observed after the use of probiotics in only one of them [22], with no significant difference in the other two [16,25]. SIBO is a condition characterized by the abnormal increase of bacteria from the large intestine into the small intestine and its presence may be asymptomatic or associated with the development of nonspecific GIS such as abdominal pain, excessive gas, increased flatulence and diarrhea [8].

The use of probiotics has been associated with the improvement of GIS, reducing pain and symptom intensity in patients with irritable bowel syndrome [9] reducing constipation and diarrhea [11, 29], improving lactose digestion [10] among other benefits on intestinal function in adults [30].

Of the 5 selected studies, 3 compared gastrointestinal quality of life before and after surgery [18,19,22], and observed that the surgical procedure is already a factor in improving

quality of life in itself. However, in the study by Wagner et al. (2024), where patients were evaluated one year after surgery, it was observed that 69% reported moderate or severe GIS, with no improvement in symptoms after the use of probiotics, even though 9 strains with known functions in improving gastrointestinal functions were used.

Unlike other studies, Chen et al. (2016) compared the use of 2 different strains of probiotics with digestive enzymes in postoperative patients and observed that there was a reduction in the symptoms reported in the 3 groups (after 2 weeks of intervention, with no statistical difference between the groups). The change in intestinal anatomy, with the exclusion of the passage of food through the duodenum after RYGB, may favor the increase of undigested macronutrients in the colon, causing an increase in bacterial fermentation and the development of GIS. Therefore, the similarity of the results between probiotic and digestive enzyme supplementation was attributed to the improvement in the digestive process with the supplementation of probiotic strains such as *Clostridium butyricum* and *Bifidobacterium longum*.

In turn, the study by Melali et al. (2024) observed a better score in the GIQoL questionnaire among patients supplemented with synbiotics. To our knowledge, this was the only study conducted with synbiotics to evaluate the effects on GIS after metabolic bariatric surgery. The association of dietary fibers with probiotics may be favorable to the result because the benefit of prebiotics in modulating the microbiota is known in patients subjected to metabolic bariatric surgery [30].

Regarding the instruments used to assess GIS in the 5 studies, 3 of them assessed GIQoL [18,19,22], while the other two [16,25] assessed the direct effects on GIS with the use of GSRS. The studies that assessed gastrointestinal quality of life showed higher statistical significance in the use of probiotics or synbiotics compared to those that used GSRS. In addition to assessing gastrointestinal function, GIQoL also assesses other aspects involved in

quality of life, such as physical, emotional, and social well-being, which may have influenced the results.

Current evidence does not support probiotics or synbiotics as an effective alternative in managing GIS or SIBO in patients who have undergone RYGB. Nevertheless, due to the limited number of studies available, these findings should be interpreted with caution. It remains uncertain whether other probiotic strains, distinct from those investigated, could be beneficial in alleviating gastrointestinal disturbances in this population. Personalized probiotic therapy, tailored to each patient's unique resident microbiota profile, may hold potential as a therapeutic approach. However, further research is essential to establish more definitive conclusions on the efficacy and specificity of strain-based treatments in this context.

The strengths of this systematic review lie in its rigorous adherence to the PRISMA guidelines, which include comprehensive searches across multiple databases without restrictive filters, along with meticulous data extraction from all studies reviewed. Additionally, the inclusion of only double- or triple-blind RCTs adds to the robustness of the findings. The application of the Cochrane Collaboration's risk of bias tool further enhances the study's reliability by allowing a structured assessment of potential biases, indicating a low risk of bias in all trials included.

Nonetheless, certain limitations are acknowledged, primarily the relatively small sample size of studies and participants. Significant methodological differences between studies, as detailed in the results section, may have contributed to inconsistencies across outcomes. However, given the limited number of existing studies on this topic, these findings remain constrained.

CONCLUSION

The use of probiotics after metabolic bariatric surgery does not appear to be effective in treating GIS or SIBO, but further studies are needed to confirm these results.

Statements and Declarations

Ethical Approval For this type of study formal consent is not **required**.

Informed Consent: Informed Consent does not apply.

Conflicts of interest: The authors declare they have no conflicts of interest.

Funding Declaration: No funding was received for this study.

REFERENCES:

- [1] Frank J. Origins of the obesity pandemic can be analysed. *Nature*. 2016;532(7598):149. doi:10.1038/532149a
- [2] Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will?. *Fertil Steril*. 2017;107(4):833-839. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.104
- [3] Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):435. Published 2017 Apr 19. doi:10.3390/ijerph14040435
- [4] Brown W, Shikora S, Liem R, Holland J, Campbell AB, Sprinkhuizen SM, et al. 7th IFSO global registry report. International federation for surgery of obesity and metabolism disorders . 2022. Available from : [https:// www.ifso.com/pdf/ifso - 7th- regis try-report-2022.pdf](https://www.ifso.com/pdf/ifso-7th-registry-report-2022.pdf).
- [5] Høgestøl IK, Chahal-Kummen M, Eribe I, et al. Chronic Abdominal Pain and Symptoms 5 Years After Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2017;27(6):1438-1445. doi:10.1007/s11695-016-2499-z
- [6] Boerlage TCC, Westerink F, van de Laar AWJM, Hutten BA, Brandjes DPM, Gerdes VEA. Gastrointestinal symptoms before and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a longitudinal assessment. *Surg Obes Report Dis* . 2019;15(6):871–7. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.03.018>. 6.
- [7] Gentile JKA, Oliveira KD, Pereira JG, et al. The Intestinal Microbiome in Patients Undergoing Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Arq Bras Cir Dig*. 2022;35:e1707. Published 2022 Dec 19. doi:10.1590/0102-672020220002e1707
- [8] Kitaghenda FK, Hong J, Shao Y, Yao L, Zhu X. The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth After Roux- en -Y Gastric Bypass (RYGB): a Systematic Review and Meta- analysis. *Obes Surg*. 2024;34(1):250-257. doi:10.1007/s11695-023-06974-9
- [9] Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3072-3084. doi:10.3748/wjg.v21.i10.3072
- [10] Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of

Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(5):1487. Published 2020 May 20. doi:10.3390/nu12051487

[11] Garzon Mora N, Jaramillo AP. Effectiveness of Probiotics in Patients With Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(1):e52013. Published 2024 Jan 10. doi:10.7759/cureus.52013

[12] van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol*. 2013;34(5):208-215. doi:10.1016/j.it.2013.01.005

[13] Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019;135:58-65. doi:10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010

[14] Rau S, Gregg A, Yaceczko S, Limketkai B. Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2024; 16(6):778. <https://doi.org/10.3390/nu16060778>

[15] Wang Y, Zheng Y, Kuang L, et al. Effects of probiotics in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(11):1029-1042. doi:10.1038/s41366-023-01375-5

[16] Wagner NRF, Lopes MCP, Fernandes R, Taconelli CA, Nascimento GM, Pessini J, et al. Effects of Probiotic Use on Gastrointestinal Symptoms in the Late Postoperative Period of Bariatric Surgery: A Cross-Over, Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Study. *Obes Surg*. 2024;34(4):1306-1315. doi:10.1007/s11695-024-07117-4

[17] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomization trials. *BMJ* 2019; 366:14898.

[18] Melali H, Abdolahi A, Sheikhabaei E, Vakili K, Mahmoudieh M, Keleodaro B, et al. Impact of Probiotics on Gastrointestinal Function and Metabolic Status After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Double-Blind, Randomized Trial. *Obes Surg*. 2024;34(6):2033-2041. doi:10.1007/s11695-024-07225-1

[19] Chen JC, Lee WJ, Tsou JJ, Liu TP, Tsai PL. Effect of probiotics on postoperative quality of gastric bypass surgeries: a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Jan;12(1):57-61. doi: 10.1016/j.soard.2015.07.010. Epub 2015 Jul 18. PMID: 26499352.

[20] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. **Chapter 10: Analyzing data and undertaking meta-analyses**. In: Higgins, JPT et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4. Oxford: Wiley, 2023. Available at: www.training.cochrane.org/handbook. Accessed: 02 August 2024.

[21] Higgins JPT, Li T, Deeks JJ. **Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect**. In: Higgins, JPT et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4. Oxford: Wiley, 2023. Available at: www.training.cochrane.org/handbook. Accessed: 02 August 2024.

[22] Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective

randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul;13(7):1198-204. doi: 10.1007/s11605-009-0891-x. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19381735.

[23] Rosenthal, J. A. Qualitative descriptors of strength of association and effect size . **Journal of Social Service Research** , 1996; 21: 37–59.

[24] Page MJ, Higgins JPT, Sterne JAC. **Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis.** In: Higgins, JPT et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 6.4. Oxford: Wiley, 2023. Available at: www.training.cochrane.org/handbook. Accessed: 02 August 2024.

[25] Wagner NRF, Ramos MRZ, de Oliveira Carlos L, da Cruz MRR, Taconeli CA, Filho AJB, 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. *Obes Surg.* 2021 Jan;31(1):143-150. doi: 10.1007/s11695-020-04900-x. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780258.

[26] Sherf Dagan S, Keidar A, Raziell A, Sakran N, Goitein D, Shibolet O, et al. Do Bariatric Patients Follow Dietary and Lifestyle Recommendations during the First Postoperative Year?. *Obes Surg.* 2017;27(9):2258-2271. doi:10.1007/s11695-017-2633-6

[27] Wagner NRF, Zaparolli MR, Cruz MRR, Schieferdecker MEM, Campos ACL. Postoperative Changes in Intestinal Microbiota and Use of Probiotics in Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Vertical Gastrectomy: An Integrative Review. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(4):e1400. Published 2018 Dec 6. doi:10.1590/0102-672020180001e1400

[28] De-Oliveira GJM, Schieferdecker MEM, Campos ACL. Are Enterotypes In Obese Modified by Bariatric Surgery, the Use of Probiotic Supplements And Food Habits? ABCD, *arq bras cir dig* [Internet]. 2021;34(2):e1601. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1601>

[29] Munteanu C, Schwartz B. Interactions between Dietary Antioxidants, Dietary Fiber and the Gut Microbiome: Their Putative Role in Inflammation and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8250. Published 2024 Jul 28. doi:10.3390/ijms25158250

[30] Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. Published 2017 Sep 15. doi:10.3390/nu9091021

2.3.3 Cepas Escolhidas para o Estudo

O probiótico escolhido para este estudo foi o Probiotic 50B®, produzido pela Pure Encapsulations, uma empresa da Nestlé Health Science. Cada cápsula continha 50 bilhões de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) de sete diferentes cepas de bactérias probióticas:

2.3.3.1 Lactobacillus acidophilus La-14

Este probiótico é amplamente reconhecido por facilitar a digestão da lactose e promover a saúde intestinal. Indivíduos com intolerância à lactose podem se beneficiar de seu consumo, pois o La-14 produz a enzima lactase, essencial para a quebra da lactose em alimentos lácteos. Isso possibilita a digestão mais eficiente desses produtos, reduzindo sintomas como inchaço, gases e diarreia. Além de equilibrar a microbiota intestinal, o La-14 fortalece a barreira intestinal e inibe o crescimento de microrganismos patogênicos. Também pode reforçar o sistema imunológico, auxiliando o corpo a se defender contra infecções e doenças, além de aliviar sintomas como diarreia, constipação, gases e inchaço abdominal, comuns em distúrbios como a síndrome do intestino irritável. Este probiótico também desempenha um papel na modulação do sistema imunológico respiratório (Cheng *et al.*, 2022; Artanti *et al.*, 2021).

2.3.3.2 Bifidobacterium lactis B1-04

Frequentemente associado à saúde imunológica e à redução de alergias, o B1-04 demonstrou ser eficaz no fortalecimento da barreira intestinal. Ele auxilia na prevenção da entrada de substâncias prejudiciais ao organismo, reduz a inflamação e modula o sistema imunológico, promovendo uma resposta mais equilibrada. Além disso, contribui para a digestão de carboidratos complexos e para a produção de vitaminas do complexo B (Latvala *et al.*, 2024).

2.3.3.3 Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)

Uma das cepas probióticas mais investigadas, com benefícios comprovados tanto para a saúde gastrointestinal quanto imunológica. O LGG tem sido amplamente

estudado por sua eficácia na prevenção e tratamento de infecções gastrointestinais e diarreia. Ele também é conhecido por estimular o sistema imunológico, podendo melhorar a eficácia de vacinas e prevenir reações alérgicas. A interação complexa do LGG com o hospedeiro varia com fatores como idade e microbiota individual. Estudos destacam componentes específicos do LGG, como pili adesivos, ácido lipoteicóico e exopolissacarídeos ricos em galactose, que desempenham funções críticas na interação com o hospedeiro (Kim *et al.*, 2021; Segers *et al.*, 2014). Além disso, LGG pode modificar o metaboloma de patobiontes, como demonstrado em estudos com camundongos gnotobióticos. A colonização com LGG reduziu significativamente a abundância de *Propionibacterium acnes* no intestino e alterou a produção de metabólitos fecais, além de reduzir a expressão de citocinas inflamatórias (Kim *et al.*, 2021).

2.3.3.4 *Bifidobacterium longum* BI-05

Esta cepa probiótica é eficaz em promover o equilíbrio da microbiota intestinal e prevenir infecções gastrointestinais. Também tem efeito anti-inflamatório e melhora a função da barreira intestinal (Yao *et al.*, 2021). Estudos sugerem que a administração de *Bifidobacterium longum* apresenta potencial para atenuar parâmetros inflamatórios e modular respostas alérgicas em modelos de alergia alimentar. A combinação da neutralização da IgE – anticorpos amplamente associados a reações alérgicas – com a suplementação de *B. longum* revelou uma redução significativa na quantidade de mastócitos e nos níveis de IgE livre. Esses achados indicam que a suplementação com *B. longum* poderia ser uma estratégia terapêutica promissora para indivíduos com elevados níveis de IgE e alergias alimentares, contribuindo para o controle da resposta imune adversa (An *et al.*, 2022).

2.3.3.5 *Lactobacillus plantarum* Lp-115

Este probiótico tem benefícios tanto para a saúde feminina quanto para o trato gastrointestinal. O Lp-115 auxilia no equilíbrio da microbiota vaginal e intestinal, ajudando a manter um pH vaginal saudável e inibindo o crescimento de bactérias patogênicas. Também foi observado que este probiótico pode aliviar sintomas da

menopausa e melhorar condições relacionadas ao intestino, como diarreia, constipação e inchaço abdominal (Fidanza *et al.*, 2021).

2.3.3.6 Bifidobacterium bifidum Bb-06

Principalmente utilizado para promover a saúde intestinal e imunológica em crianças, o Bb-06 é parte importante da microbiota intestinal infantil, especialmente em bebês amamentados. Ele desempenha um papel crucial no desenvolvimento do sistema imunológico e na proteção contra infecções, além de auxiliar na digestão e absorção de nutrientes, especialmente da lactose (Lukasik *et al.*, 2022).

2.3.3.7 Lactobacillus gasseri Lg-36

Associado à saúde intestinal e à regulação do colesterol, o Lg-36 auxilia no restabelecimento do equilíbrio da microbiota intestinal e vaginal. Isso é especialmente importante em casos de desequilíbrios causados por antibióticos ou alterações hormonais. O Lg-36 tem demonstrado eficácia na prevenção de infecções vaginais e do trato urinário, além de apresentar benefícios no controle glicêmico, composição corporal, redução da inflamação e melhora de marcadores imunológicos (Gadelha, Bezerra, 2019).

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental, prospectivo, randomizado, cross-over e duplo-cego, controlado por placebo, realizado com pacientes submetidos ao BGYR, no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná: CAAE: 36102920.1.0000.0102 (ANEXO 2) e foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC sob o protocolo RBR-4sqhppp (ANEXO 3).

O presente estudo foi realizado em conformidade com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, assegurando o cumprimento dos princípios éticos, bem como a proteção da legitimidade das informações, privacidade e confidencialidade dos participantes.

Todos os pacientes selecionados para a pesquisa foram devidamente informados sobre os objetivos do estudo, a garantia de sigilo dos dados, os possíveis riscos e benefícios associados, e consentiram formalmente por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

A solicitação para a realização da pesquisa foi feita aos responsáveis pelo Serviço Ambulatorial de Cirurgia Bariátrica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba (ANEXO 4).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os indivíduos adultos (18-65 anos), de ambos os sexos, submetidos ao BGYR há pelo menos 1 ano, que relataram pelo menos um SGI de intensidade moderada a grave (escore ≥ 4) no questionário *Gastric Symptom Rating Scale* (GSRS) (ANEXO 5).

Foram excluídos pacientes submetidos a outras técnicas cirúrgicas, aqueles pacientes que realizaram reoperação do tipo cirurgia revisional, que não fizeram uso

adequado do placebo ou probiótico por 12 ou mais dias (20%) durante cada fase do estudo ou aqueles com sintomas gastrointestinais leves (escore <4 no questionário GSRS).

3.4 CÁLCULO AMOSTRAL

Para o cálculo amostral foi considerada uma redução média de 1 (um) ponto no escore total do instrumento GSRS após a intervenção, uma vez que a cada 1 ponto reduzido há melhora clinicamente significativa (menor frequência ou intensidade dos sintomas). Para o desvio padrão, foi considerado o estudo realizado por Boerlage *et al.* (2019) que avaliou os sintomas gastrointestinais dois anos após a derivação gástrica em Y de Roux e que utilizou o mesmo instrumento que foi utilizado nesta pesquisa. Boerlage *et al.* (2019) observaram um intervalo interquartil (IQR) do escore GSRS após dois anos de cirurgia de 1,63-3,00. Por fim, foi realizado o cálculo amostral considerando poder de 80% e intervalo de confiança de 95%, obtendo o número de 45 indivíduos sintomáticos. Considerando 25% de possíveis perdas de seguimento e ajuste para fatores de confusão, o número final ficou em 56 indivíduos sintomáticos.

3.5 AMOSTRA, RANDOMIZAÇÃO, OCULTAMENTO DE ALOCAÇÃO E CEGAMENTO

Os participantes do estudo foram randomizados no site *Research Randomizer* (randomizer.org) de acordo com a ordem de entrada na pesquisa (por um código gerado de forma sequencial) e foram alocados em dois grupos distintos Probiótico-Controle ou Controle-Probiótico. Foi realizada a randomização estratificada, tendo como estrato o sexo, feita por um pesquisador não envolvido no estudo.

Os códigos dos participantes estavam etiquetados na embalagem das cápsulas, enviados pela empresa que doou os suplementos (FIGURA 2). Apenas esta empresa e o pesquisador envolvido na randomização tiveram acesso à qual grupo cada participante pertencia. Todos os demais envolvidos (participantes e pesquisadores responsáveis pela triagem, coletas e análises estatísticas) foram

mascarados até o final da pesquisa, quando então foram revelados à qual grupo cada participante pertencia, caracterizando o estudo como triplo cego.

FIGURA 2 – IDENTIFICAÇÃO E ROTULAGEM DAS CÁPSULAS OFERTADAS



FONTE: A Autora (2024)

LEGENDA: 1. Identificação do participante; 2. Informações sobre os pesquisadores; 3. Descrição do modo de utilização do suplemento; 4. Lacre de segurança do produto.

3.6 INTERVENÇÃO

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa durante consulta regular com o cirurgião ou nutricionista do ambulatório de cirurgia bariátrica. Sua aceitação ou negação em participar não interferiu em seu seguimento com os profissionais do hospital de nenhuma forma. Seus retornos para a pesquisa foram agendados preferencialmente em concordância com as datas de retornos de suas consultas no hospital.

O estudo foi realizado em 2 períodos (quatro momentos experimentais): Período 1: T1 – momento inicial onde os indivíduos foram randomizados em grupo PC (Probiótico-Controle) ou grupo CP (Controle-Probiótico) e iniciaram o uso das cápsulas (placebo ou probiótico); T2- final do primeiro momento de suplementação (60 dias após o início do uso das cápsulas). Período 2: T3- Início da segunda suplementação (após 8 semanas de *Wash out*); T4 – Final da segunda suplementação (60 dias após o início do uso das cápsulas) (FIGURA 3).

FIGURA 3 – DIAGRAMA DA COLETA DE DADOS E INTERVENÇÃO



FONTE: A autora (2024)

LEGENDA: Grupo PC – grupo Probiótico-Control; Grupo CP – Grupo Controle-Probiótico; T0 – Tempo Inicial

Os indivíduos que iniciaram no grupo PC receberam por 8 semanas probióticos, passaram por 8 semanas de Wash out e receberam por mais 8 semanas placebo. Os que iniciaram no grupo CP receberam por 8 semanas placebo, completaram 8 semanas de Wash out e, então, receberam por mais 8 semanas probióticos.

As cápsulas de probiótico administradas foram da marca Probiotic 50B[®], (Pure Encapsulations, Nestlé Health Science, Hoboken, NJ, EUA) composta por 50 bilhões de UFC por cápsula (*Lactobacillus acidophilus La-14*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum Bb-06*, *Lactobacillus gasseri Lg-36*). As cápsulas de placebo foram elaboradas como capsulas inertes, constituídas apenas por amido, do mesmo tamanho, cor e forma que as cápsulas de probióticos.

Foi recomendado que as cápsulas fossem ser mantidas em refrigeração, e ingeridas 1 cápsula/dia, à noite, antes de dormir, seja do probiótico ou placebo. Durante o período de intervenção, foram realizados contato telefônico mensalmente, com o objetivo de avaliar a adesão ao tratamento.

3.7 COLETA DE DADOS

Inicialmente, durante o primeiro contato, foram coletados dados clínicos e demográficos: idade; sexo; história mórbida atual e familiar; histórico da obesidade; presença de comorbidades; medicamentos utilizados, tratamentos prévios de emagrecimento. O preenchimento do questionário GSRS, assim como informações referentes à prática de atividade física (frequência e modalidade), uso de medicamentos e realização do teste respiratório de Hidrogênio foram coletados em todos os 4 tempos do estudo.

3.7.1 Avaliação Antropométrica

Para a caracterização da amostra foram aferidos peso e altura e calculado o IMC.

O peso foi aferido através de balança mecânica com capacidade de 300Kg (Welmy®, Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brasil), instalada sobre superfície lisa, plana e afastada da parede. A estatura foi aferida com uso de estadiômetro acoplado a balança. A aferição de ambos seguiu o protocolo estabelecido pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN (2011). O IMC foi calculado e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde - OMS (1995).

3.7.2 Avaliação Dietética e de Atividade Física

No período da intervenção, os pacientes receberam a mesma orientação dietética, de acordo com a pirâmide alimentar proposta por Moizé *et al.* (2010), desenvolvida especificamente para pacientes que realizaram cirurgia bariátrica. Os participantes foram orientados a preencher o Registro Alimentar de 3 dias, randomizados no início e fim das fases 1 e 3 da pesquisa, com o intuito de quantificar-se o consumo de fibras e macronutrientes.

Todos os registros alimentares foram rigorosamente revisados por nutricionistas, que padronizaram as medidas caseiras (em gramas ou mililitros) e os alimentos, utilizando como referência o Manual de Críticas de Inquéritos Alimentares (De Castro *et al.*, 2013). Após a padronização, os dados foram inseridos no software

ERICA (Estudos de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes), desenvolvido especificamente para a entrada de dados de recordatório alimentar de 24 horas. Posteriormente, as informações registradas no software foram analisadas com o auxílio do programa estatístico SPSS versão 22®, sendo então associadas à Tabela de Composição Nutricional de Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE 2008-2009 (IBGE, 2011). As informações ausentes na tabela foram complementadas com dados dos rótulos dos alimentos consumidos, gerando um banco de dados com os alimentos consumidos por cada participante e sua respectiva composição nutricional para 100 gramas. Finalmente, foi calculada a quantidade de energia, macronutrientes e fibras de cada alimento com base na porção consumida por cada participante.

A atividade física foi classificada de acordo com os critérios da OMS, onde praticantes foram considerados aqueles que faziam pelo menos de 150 a 300 minutos de atividade física de moderada intensidade ou 75 a 150 minutos de atividade física aeróbica de vigorosa intensidade, semanalmente (Bull *et al.*, 2020).

3.7.3 Avaliação de SIBO

Para a avaliação do SIBO foi realizado o teste respiratório de hidrogênio, seguindo o protocolo proposto por Parodi *et al.* (2009). Este é um método não invasivo que mede a concentração de subprodutos do metabolismo bacteriano no ar exalado, com foco específico na dosagem de hidrogênio (H₂) expirado. O H₂ é formado nos intestinos pela ação bacteriana sobre os carboidratos, sendo um dos gases resultantes que se difunde pela corrente sanguínea até os alvéolos pulmonares, permitindo sua detecção no ar exalado (Woodard *et al.*, 2009).

Após um período de 12 horas de jejum, cada paciente ingeriu oralmente 25g de glicose diluída em 250ml de água (Andalib *et al.*, 2017; Pimentel *et al.*, 2020). A concentração de H₂ expirado foi medida a cada 20 minutos, durante um período de 100 minutos, solicitando-se que os participantes exalassem todo o ar pulmonar em um espirômetro. O diagnóstico de supercrescimento bacteriano foi estabelecido quando, na primeira aferição, a concentração de H₂ expirado foi ≥ 20 ppm ou, em medições subsequentes, ocorreu um aumento ≥ 10 ppm em relação ao valor basal (Pimentel *et al.*, 2020).

O equipamento utilizado foi o monitor de H₂ no Ar Exalado - H₂ Check, da MD Diagnostics (Turkey Mill, Maidstone, Reino Unido), um dispositivo portátil desenvolvido para auxiliar no diagnóstico de distúrbios intestinais (FIGURA 4).

FIGURA 4 - MONITOR DE H₂ NO AR EXALADO - H₂ CHECK



FONTE: Mddiagnostics Ltd

3.7.4 Avaliação de Sintomas Gastrointestinais

Para a avaliação dos SGI, foi utilizado o questionário GSRS, desenvolvido pelo Departamento de Psiquiatria da Universidade de Gotemburgo em 1988. Originalmente concebido para avaliar a eficácia de tratamentos para úlcera péptica e síndrome do intestino irritável, esse instrumento tem sido amplamente empregado, nos últimos anos, para a avaliação de SGI em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (Stefanidis *et al.*, 2012; Hogestol *et al.*, 2017; Serdar *et al.*, 2018; Boerlage *et al.*, 2019).

O GSRS é composto por 15 itens que avaliam diversos sintomas, como dor abdominal, azia, refluxo ácido, presença de gases no estômago, náuseas, vômitos, sensação de evacuação incompleta, entre outros. A resposta a cada questão foi baseada na intensidade, frequência e duração dos sintomas. Para este estudo, foi empregada a escala Likert (1 = ausência de desconforto a 7 = desconforto severo) (Manterola, Urrutia, Otzen, 2014; Hogestol *et al.*, 2017). O questionário foi traduzido e validado para o português por Souza *et al.* (2016).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O efeito do probiótico nos 15 indicadores de saúde dos pacientes foi analisado através do ajuste de modelos de regressão. Para isso, comparou-se a variação nos resultados nos dois momentos, antes e após aplicação do tratamento, para pacientes tratados com probiótico e placebo. Neste caso, o efeito de interação entre momento e tratamento indicaria diferença nos resultados dos dois grupos (placebo e probiótico), e consequente efeito do probiótico no indicador em questão. O efeito do delineamento crossover também foi incorporado ao modelo, e nos casos em que ele se mostrou significativo, considerou-se apenas a primeira rodada de tratamentos. O efeito das medidas repetidas num mesmo paciente foi incluído no modelo através da incorporação de uma matriz de correlações intra-indivíduo, usando o método de equações de estimação generalizadas. O método da quase-verossimilhança, combinado ao uso de estimadores robustos para os erros padrões, foi usado para contornar possíveis problemas devido à má especificação do modelo. A caracterização dos grupos experimentais baseia-se em média e desvio padrão, para variáveis numéricas, e frequências e porcentagens, para variáveis categóricas. Nesta etapa, os grupos foram comparados usando teste t para amostras independentes e o teste qui-quadrado de associação, para variáveis numéricas e categorias, respectivamente. Todas as conclusões são baseadas num nível de 5% de significância. O software R para computação estatística, versão 4.2.1, foi usado em todas as etapas da análise.

Para avaliação do efeito do tratamento sobre as variáveis que apresentaram efeito carry-over, foi considerado apenas o primeiro momento de intervenção, desconsiderando os dados após wash-out.

4. RESULTADOS

Os resultados dessa tese foram publicados na revista *Obesity Surgery* em 28 de fevereiro de 2024, cujo fator de impacto é de 2.9 (2022). DOI:10.1007/s11695-024-07117-4. O artigo está apresentado de acordo com as normas da revista.

4.1 ARTIGO 2

Obesity Surgery (2024) 34:1306–1315
<https://doi.org/10.1007/s11695-024-07117-4>



ORIGINAL CONTRIBUTIONS



Effects of Probiotic Use on Gastrointestinal Symptoms in the Late Postoperative Period of Bariatric Surgery: A Cross-Over, Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Study

Nathalia Ramori Farinha Wagner^{1,5} · Maria Clara Peixoto Lopes¹ · Ricardo Fernandes² · Cesar Augusto Taconelli³ · Giovanna Mozzaquatro Nascimento⁴ · Julia Pessini⁴ · Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade⁴ · Antonio Carlos Ligocki Campos¹

Received: 21 November 2023 / Revised: 16 February 2024 / Accepted: 16 February 2024 / Published online: 28 February 2024
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2024

Abstract

Introduction Despite the benefits associated with weight reduction, the anatomical and functional changes of bariatric surgery may favor the development of undesirable side effects such as the appearance of gastrointestinal symptoms (GIS). The aim of this study was to evaluate the effects of using probiotics in individuals with GIS 1 year after being submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB).

Materials and Methods This is an experimental, prospective, randomized, cross-over, triple-blind, placebo-controlled study, carried out with patients 1 year after being submitted to RYGB and who reported at least one moderate GIS. Subjects were randomized into two groups and completed the two research periods: in one they received placebo capsules, in the other 50 billion CFU of probiotics (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus gasseri*), both for 8 weeks, with 8 weeks of wash-out period in between, and were evaluated for the presence of Small Intestine Bacterial Overgrowth (SIBO) and GIS, through the Hydrogen breath test and Gastric Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire.

Results Of a total of 56 participants, 47 individuals completed the study. No significant effects were observed in neither the gastrointestinal symptoms or in the prevalence of SIBO with the use of probiotics.

Conclusion Supplementation of the probiotics chosen for this study does not seem to alleviate GIS or influence the improvement of SIBO in symptomatic patients after 1 year of RYGB.

Keywords Bariatric surgery · Probiotics · Gastrointestinal symptoms

Introduction

The continued increase in obesity has become a major worldwide public health problem [1]. Currently, bariatric surgery is the most effective treatment in the fight against morbid obesity, with the RYGB being the second most performed

technique in the world (24% of all primary bariatric surgeries), and the most performed in Brazil [2, 3].

Despite the reduction in the morbidity and mortality rates and the improvement in the quality of life this technique provides, the anatomical, functional and gastrointestinal microbiota changes may favor the development of unwanted side effects, such as: bloating, abdominal noise, abdominal pain, nausea, vomiting, eructation, dysphagia, flatulence, constipation and urgency to evacuate [4–6].

In recent years, with the increase in knowledge and research in the area of intestinal microbiota, it has been suggested that using probiotics could alleviate GIS and the prevalence of SIBO after bariatric surgery [7–13].

However, despite the commitment of researchers to scientific advancement with regards to the intestinal microbiota, little has been concluded so far about the real advantages of

Key points.

1. A total of 69% of the individuals with 1 year of RYGB reported the presence of at least one moderate GIS.
2. The use of probiotics does not seem to alleviate GIS in individuals after 1 year of RYGB.
3. The use of probiotics after RYGB did not reduce SIBO in this study.

Extended author information available on the last page of the article

using probiotics in the population that was submitted to bariatric surgery, since the few studies carried out have brought contradictory results [13–15].

In a previous study carried out by the authors of this article, an improvement in bloating was observed when supplementing probiotics (5 billion CFU of *Lactobacillus acidophilus* and 5 billion CFU of *Bifidobacterium lactis*) to individuals in the first three months after being subjected to RYGB. However, participants from that study had a low prevalence of GIS and SIBO because they were in the early postoperative period, when the adherence to nutritional counselling is generally greater [9]. We concluded that the intervention with probiotics later in the postoperative period and in symptomatic patients only could result in a greater alleviation of GI symptoms and decrease the SIBO prevalence.

Therefore, the objective of the present study was to evaluate the effects of the use of probiotics in symptomatic individuals only, one year after being submitted to RYGB, since they usually report more GIS in the late post-operative period, when they have access to a more general and diverse diet, significant changes in the composition of the intestinal microbiota and a greater chance of developing SIBO due to changes in pH and the presence of oxygen in the intestine [5, 7, 8, 15]. The species *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus gasseri*, were chosen because of their known benefits to the gastrointestinal health. To the best of our knowledge, these species have not been used together in individuals submitted to bariatric surgery [11, 16–18].

Materials and Methods

This is an experimental, prospective, randomized, cross-over, triple-blind, placebo-controlled study, with patients undergoing RYGB in a public hospital, carried out between October 2021 and March 2022. This study was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials – REBEC under the protocol RBR-4sqhppp and all patients provided written free and informed consent.

The study included adult individuals (18–65 years old), one year after being submitted to RYGB and who reported at least one GIS of moderate to severe intensity (score ≥ 4) on the *Gastric Symptom Rating Scale* (GSRS) questionnaire [19]. Patients who were submitted to other surgical techniques, reoperation or revisional surgery, or who did not make adequate use of placebo or probiotic for 12 or more days during each phase of the study, or those with mild GIS (score < 4 in the GSRS questionnaire) were excluded from the study.

The study was carried out in 2 periods of 8 weeks each (four experimental times): Period 1: T1– the individuals were randomized into a Probiotic-Control (PC) or Control-Probiotic (CP) group and started using the capsules (placebo or probiotic); T2- end of the first supplementation period. Wash out period of 8 weeks. Period 2: T3- Beginning of the second supplementation with inversion of the previous sequence, also for 8 weeks; T4 – end of the second supplementation period.

The following clinical and demographic data were collected at T1: age, sex, history of obesity, presence of comorbidities and medications used. At all 4 Times of the study the GSRS questionnaire and Hydrogen breath test were applied, and information regarding the practice of physical activity (frequency and modality) and use of medication were collected.

Sampling, Randomization, Allocation Concealment and Blinding

A stratified randomization was performed by a researcher not involved in the study by a sequentially generated code, with gender as the stratum, and were allocated into two distinct groups: Probiotic-Control or Control-Probiotic.

Participant codes were labeled on the capsule package sent by the company that donated the supplements. Only this company and the researcher involved in the randomization had access to which group each participant belonged to.

For the sample calculation, the minimum number of participants needed to carry out the research was of 45 individuals, considering a power of 80% and a confidence interval of 95%.

Treatment

The administered probiotic capsules were Probiotic 50B® (Pure Encapsulations, Nestlé Health Science, Hoboken, NJ, USA) composed of 50 billion CFU per capsule (*Lactobacillus acidophilus* La-14, *Bifidobacterium lactis* B1-04, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium longum* B1-05, *Lactobacillus plantarum* Lp-115, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06, *Lactobacillus gasseri* Lg-36). The placebo capsules were inert, consisting only of starch, of the same size, color and shape as the probiotic capsules.

It was recommended to keep the capsules refrigerated, and to be ingested once a day before going to sleep. During the intervention period, telephone contacts were made monthly with each participant, with the aim of assessing adherence to treatment.

During the intervention period, all patients received the same dietary guidance based on the bariatric pyramid, which consists of prioritizing the daily consumption of 4–6 servings of protein, 2–3 servings of fruits and vegetables,

2 servings of cereals, legumes and tubers, and avoiding the consumption of saturated fats, trans fats, cholesterol, sugar, carbonated drinks and alcoholic beverages [20]. The participants were instructed to complete the three-day randomized food record at each of the four periods of the research to quantify the consumption of dietary fibers and macronutrients. All dietary records were critically reviewed by dietitians, who conducted the standardization and compilation of dietary data. Finally, the amount of energy, macronutrients and fiber in each food was calculated based on the amount of food consumed per participant.

Physical activity was classified according to the criteria of the World Health Organization (WHO) [21].

Assessment of Gastrointestinal Symptoms and SIBO

To evaluate the GIS, the GSRS questionnaire was applied, which has frequently been used as an instrument to evaluate the GIS also in patients undergoing bariatric surgery [4, 5, 22, 23]. It consists of 15 items that assess abdominal pain, heartburn, acid reflux, presence of air in the stomach, nausea and vomiting, sensation of incomplete evacuation, among other relevant symptoms. The answer to each question was given by evaluating the intensity, frequency and duration of symptoms. For this study, a Likert-type scale was used (1. No discomfort/never; 2. Minimal discomfort/rarely; 3. Mild discomfort/very few times; 4. Moderate discomfort/a few times; 5. Moderately severe discomfort/sometimes; 6. Strong discomfort/many times; 7. Very strong discomfort/usually) [4, 24].

For the evaluation of SIBO, a hydrogen breath test was carried out, using the H₂ Check Monitor (MD Diagnostics Ltd., Kent, UK), after individuals taken orally 25 g of glucose diluted in 250 mL of water, with 12 h of fasting [25]. H₂ was measured every 20 min for 100 min, asking each patient to exhale all the air in the lung into the mouthpiece of the spirometer. SIBO was diagnosed when in the first measurement ≥ 20 ppm of expired H₂ was detected, or when an increase of ≥ 10 ppm was detected in relation to the baseline value [26].

Surgical Methods

The surgery consisted of creating a gastric pouch with a capacity of approximately 30 mL, antecolic gastrojejunal anastomosis, 100 cm of alimentary loop (Roux limb) and jejuno-jejunal anastomosis 200 cm distal from the Treitz ligament.

Statistical Analysis

The effect of the probiotics on the 15 GIS indicators of the patients was analyzed by fitting regression models. For this,

the variation in the results was compared before and after application of the treatment, for patients treated with probiotic and placebo. In this case, the interaction effect between moment and treatment would indicate a difference in the results of the two groups (placebo and probiotic), and the consequent effect of the probiotic on the indicator. To evaluate the treatment effect on the variables that presented a carry-over effect, only the first period of intervention was considered, disregarding the data after wash-out. The effect of repeated measurements on the same patient was included in the model through the incorporation of an intra-individual correlation matrix, using the method of generalized estimating equations. The quasi-likelihood method, combined with the use of robust estimators for standard errors, was used to circumvent possible problems due to poor model specification. The characterization of the experimental groups was based on mean and standard deviation, for numerical variables, and frequencies and percentages, for categorical variables. In this step, the groups were compared using the *t* test for independent samples and the chi-square test of association, for numerical variables and categories, respectively. All conclusions are based on a 5% significance level. The R software for statistical computing, version 4.2.1, was used in all stages of the analysis.

Results

Randomization and Baseline Characteristics of Participants

Of the 81 individuals interviewed, 56 individuals (69%) reported the presence of at least one moderate GIS 1 year after RYGB e were admitted in the study. Of the admitted, 47 individuals (84%) completed the study (Fig. 1).

The baseline clinical characteristics of the individuals are presented in Table 1. After randomization, the 2 groups were statistically similar in terms of medication use and physical activity.

Primary Outcomes

Assessment of Gastrointestinal Symptoms

The evaluation of the fifteen GIS indicated a non-significant effect of the probiotic supplementation as compared to the placebo, although the control group indicated improvement in rumbling, flatulence and urgency to evacuate (Fig. 2).

A carry-over effect was observed in five analyzed symptoms: reflux, bloating, flatulence, loose stools and urgency to evacuate. For these symptoms, only data from intervention period 1 were considered.

Fig. 1 Study flowchart. CP – Probiotic-Control Group; CP – Control-Probiotic Group

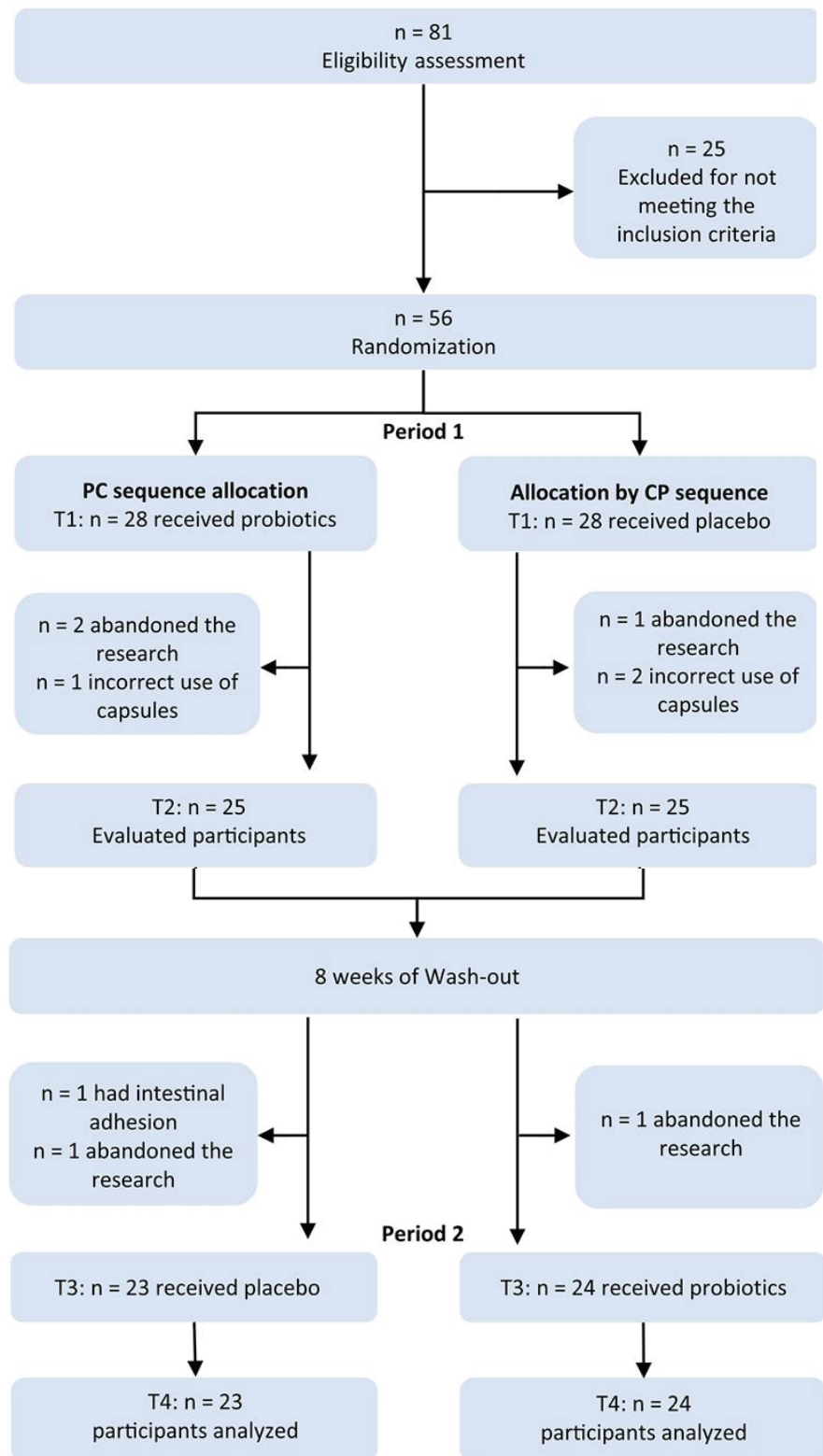


Table 1 Baseline characteristics

Characteristics	Total participants (n=47)
Women	45 (95,7%)
Age (years)	40,5 (10,5)
Preoperative weight (kg)	109 (16,4)
Preoperative BMI (kg/m ²)	41,6 (4,8)
Current Weight (Kg)	74,3 (10,0)
Current BMI (kg/m ²)	28,4 (3,1)
% Total Weight Loss	31,5 (6,0)
Practitioners of physical activity	19 (40,4%)
Use of medications	
Hypoglycemic	4 (8,5%)
Antihypertensive	5 (10,6%)
Proton pump inhibitor	3 (6,4%)
Anxiolytic/antidepressant	9 (19,1%)

Numerical variables presented as mean (standard deviation), and categorical variables as frequencies and percentages.

Secondary outcomes

Food Consumption, Physical Activity and SIBO

Table 2 shows that there was no significant difference on the consumption of energy, macronutrients or dietary fiber, whether taking probiotics or placebo. Likewise, the practice of physical activity was similar between groups.

After supplementation with probiotics, the positive diagnosis of SIBO remained in 2 participants. In the other 2 individuals, the diagnosis became negative, and another 3 positive cases emerged after the treatment. Regarding the control group, 2 positive cases remained after the intervention, 4 became negative and a new case emerged after the treatment. Still, Fig. 3 shows that the presence of SIBO in both groups was statistically similar before and after placebo and probiotic treatment.

Discussion

The results presented above indicate that there were no significant effects on GIS or SIBO with the use of probiotics in symptomatic individuals 1 year after RYGB.

The current study was designed to respond to the researchers' question, whether the low prevalence of GIS found in their previous study was due to the supplementation of probiotic being just after surgery, where individuals are committed to the diet and, consequently, have a better profile of intestinal microorganisms.

This previous study was prospective, randomized and double-blind, where 5 billion CFU of *Lactobacillus acidophilus* and 5 billion CFU of *Bifidobacterium lactis* were supplemented in patients undergoing RYGB in the first three months after surgery, whether they had GIS or not. In that study an improvement in bloating was observed, however with no effect on the prevalence of SIBO [9].

With the aim to better understand the effects of probiotics in this population, in the current study a cross-over methodology was adopted to minimize the confounding effects of a parallel study, since in this model the patients become their own controls. Additionally, the study has included only patients which reported moderate or severe GIS, and they were supplemented with a larger amount of strains which were proven in previous studies to reduce GIS, such as: reduction of intestinal transit, episodes of vomiting, regurgitation, abdominal pain and bloating, nausea, borborygmus, constipation, diarrhea, irregular bowel movements and flatulence [27–31].

The lack of effects of the probiotics in the present study was unexpected and may be related to their interaction with the previous microbiota (unknown to us) and the participants' lifestyle, such as medications use, physical activity and dietary intake [32]. It was observed that the consumption of dietary fibers was lower than the 25-30 g/day recommended by the literature [33]. Adequate consumption of dietary fibers, especially fermentable ones, are important because they are metabolized by intestinal bacteria into short-chain fatty acids that have anti-inflammatory action, with the potential to reduce GIS in symptomatic patients, as in the case of those who suffer from irritable bowel syndrome [33, 34].

Regarding to SIBO, the literature associates it with the development of GIS [35]. In our study, we observed a lower prevalence of SIBO than reported in other studies, which may reach 80–90% in symptomatic patients [25, 35]. This possibly occurred because we chose offered an adjusted dose of glucose to participants, because in previous studies we had observed that a full dose of 50 g was associated with severe GIS and dumping-like symptoms in some patients [9, 36]. Reducing the dose to 25 g does not interfere with the specificity of the test, but can decrease the tests' sensitivity and may increase the number of false negatives.

Some studies that aimed to modulate the intestinal microbiota with the use of probiotics to improve GIS in individuals subjected to RYGB have been carried out, with variable results, without a consensus regarding the use of strains or doses in this population. Chen et al. (2016) found improvement in the excess and bad smell of flatus, eructation, noises, distension and abdominal pain in individuals who were supplemented with *Clostridium butyricum*, *Bifidobacterium longum* or digestive enzymes. Woodard et al. (2009), in turn, when supplementing with *Lactobacillus spp.*, observed a



Fig. 2 Gastrointestinal Symptoms – GIRS. * Values with carry-over effect where considered in the first intervention phase only. p(a) value- Difference between post-treatment and initial values (Control

and Probiotic). p(b) value- Difference between control group and probiotic (Post-treatment and initial values)

Table 2 Food consumption and physical activity

Variable	Placebo	Probiotic	p-value
<i>Food Consumption^a</i>			
Energy (Kcal)	1230.049 (474.527)	1308.199 (487.348)	0.484
Proteins (g)	60.471 (24.185)	57.575 (26.264)	0.618
Carbohydrates (g)	172.507 (138.479)	162.497 (60.485)	0.687
Lipids (g)	64.495 (78.099)	48.190 (24.162)	0.236
Dietary Fiber (g)	13.432 (5.842)	14.953 (5.742)	0.254
<i>Physical activity</i>			
No	24 (51.1%)	30 (63.8%)	0.297
Yes	23 (48.9%)	17 (36.2%)	

Numerical variables presented as mean (standard deviation), and categorical variables with frequencies and percentages. P-value of the t-test for numerical tests and chi-square tests for categorical ones.

^a n = 147 food records (78% of the total requested).

reduction in SIBO, however, without significant differences regarding the improvement of GIS compared to the placebo group.

Corroborating with our findings, other studies have also not identified effects of the use of probiotics in the treatment of symptomatic individuals and/or with SIBO [15, 37].

The evaluation of the composition of the intestinal microbiota is a great challenge due to its high variability, since the modification of commensal strains can occur in only a few days with diet and lifestyle modification [38, 39].

Among the strengths of our study, to the best of our knowledge, this is the first cross-over, randomized, controlled, triple-blind clinical trial to analyze the effects of

probiotic supplementation in patients with GIS after RYGB, where confounding factors such as diet and practice of physical activity were considered in their evaluation.

Due to the complexity that exists in the subject, it is suggested that complementary studies that evaluate the direct impact of the use of probiotics on the microbiota of symptomatic patients are carried out, with analysis of the composition of the intestinal microbiota and related inflammation markers to add to the results of this study [34]. Unfortunately, we do not have data on the composition of the microbiota before and after the intervention to analyze its interaction with the probiotics, which is a weakness of our study. Ideally, identifying the previous microbiota and personalizing the prescription of probiotics seems to be the most assertive way to treat intestinal dysbiosis and GIS in patients undergoing bariatric surgery.

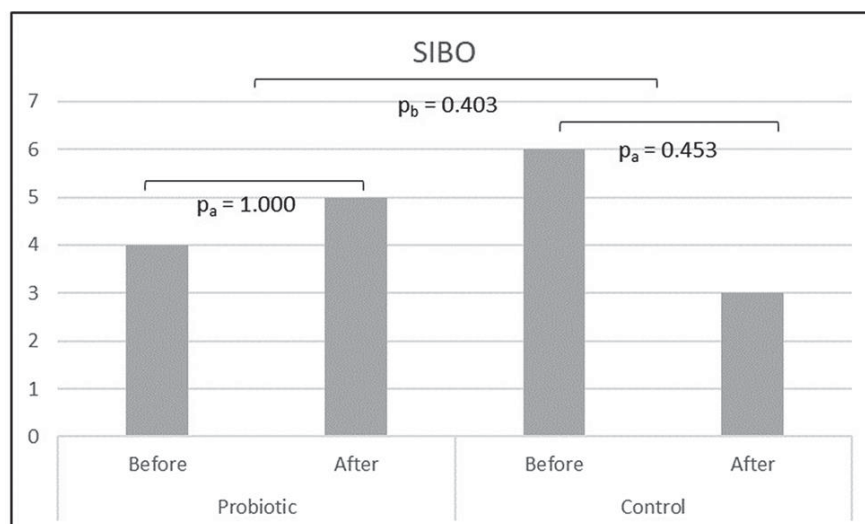
Conclusion

Supplementation of *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Bifidobacterium lactis* B1-04, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium longum* B1-05, *Lactobacillus plantarum* Lp-115, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06 and *Lactobacillus gasseri* Lg-36 in symptomatic patients after 1 year of RYGB (reviewer #2 comment #5) does not seem to alleviate GIS or influence the improvement of SIBO.

Declarations

Conflicts of Interest The authors declare they have no conflicts of interest. The probiotics and placebo were donated by Pure Encapsulations (Nestlé Health Science, Hoboken, NJ, USA). The authors report

Fig. 3 Positive cases of SIBO. Probiotic group n = 36; Control group n = 39. p(a) value- Difference between post-treatment and initial values, McNemar test. p(b) value- Difference between control group and probiotic, Fisher's exact test



non-financial support from Pure Encapsulations. Pure Encapsulations had no influence on writing or interpreting the data.
 Nathalia Ramori Farinha Wagner—no conflict of interest.
 Maria Clara Peixoto Lopes—no conflict of interest.
 Ricardo Fernandes—no conflict of interest.
 Cesar Augusto Taconelli—no conflict of interest.
 Giovanna Mozzaquatro Nascimento—no conflict of interest.
 Julia Pessini—no conflict of interest.
 Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade—no conflict of interest.
 Antonio Carlos L. Campos—no conflict of interest.

Ethical Approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References


1. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic burden of obesity: a systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):435. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435>.
2. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (sbcbm). *Tratamento Cirúrgico: Técnicas Cirúrgicas*, 2017. Portuguese. Available from: www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/
3. Brown W, Shikora S, Liem R, Holland J, Campbell AB, Sprinkhuizen SM, et al. 7th IFSO global registry report. International federation for the surgery of obesity and metabolic disorders. 2022. Available from: <https://www.ifso.com/pdf/ifso-7th-registry-report-2022.pdf>.
4. Høgestøl IK, Chahal-Kummen M, Eribe I, Brunborg C, Stubhaug A, Hewitt S, et al. Chronic abdominal pain and symptoms 5 years after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*. 2017;27(6):1438–45. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2499-z>.
5. Boerlage TCC, Westerink F, van de Laar AWJM, Hutten BA, Brandjes DPM, Gerdes VEA. Gastrointestinal symptoms before and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a longitudinal assessment. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):871–7. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.03.018>.
6. Gentile JKA, Oliveira KD, Pereira JG, Tanaka DY, Guidini GN, Cadona MZ, et al. The intestinal microbiome in patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2022;19(35): e1707. <https://doi.org/10.1590/0102-672020220002e1707>.
7. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1198–204. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0891-x>.
8. Chen JC, Lee WJ, Tsou JJ, Liu TP, Tsai PL. Effect of probiotics on postoperative quality of gastric bypass surgeries: a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(1):57–61. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.07.010>.
9. Wagner NRF, Ramos MRZ, de Oliveira CL, da Cruz MRR, Taconeli CA, Filho AJB, 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 *Obes Surg*. 2021;31(1):143–50. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04900-x>.
10. Lynch E, Troob J, Lebwohl B, Freedberg DE. Who uses probiotics and why? A survey study conducted among general gastroenterology patients. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000742. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000742>.
11. Harris LA, Cash BD, Mofteh K, Franklin H. An open-label, multicenter study to assess the efficacy and safety of a novel probiotic blend in patients with functional gastrointestinal symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(5):444–451. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001567>.
12. Han ML, Lee MH, Lee WJ, Chen SC, Almalki OM, Chen JC, et al. Probiotics for gallstone prevention in patients with bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Asian J Surg*. 2022;45(12):2664–9. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.01.120>.
13. Nowicki KN, Pories WJ. Bacteria with potential: improving outcomes through probiotic use following Roux-en-Y gastric bypass. *Clin Obes*. 2023;13(1):e12552. <https://doi.org/10.1111/cob.12552>.
14. Swierz MJ, Storman D, Staskiewicz W, et al. Efficacy of probiotics in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(12):2105–16. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.08.038>.
15. Gutiérrez-Repiso C, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Shifts in gut microbiota and their metabolites induced by bariatric surgery. Impact of factors shaping gut microbiota on bariatric surgery outcomes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1137–1156. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09676-8>.
16. Waitzberg DL, Quilici FA, Michzputen S, Friche Passos M. do C. The effect of probiotic fermented milk that includes *Bifidobacterium lactis* cncm i-2494 on the reduction of gastrointestinal discomfort and symptoms in adults: a narrative review. *Nutr Hosp*. 2015;32(2):501–9. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.2.9232>.
17. Zhang C, Jiang J, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr*. 2020;39(10):2960–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.005>.
18. Botelho PB, Ferreira MVR, Araújo AM, Mendes MM, Nakano EY. Effect of multispecies probiotic on gut microbiota composition in individuals with intestinal constipation: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Nutrition*. 2020;78:110890. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110890>.
19. Souza GS, Sardá FA, Giuntini EB, Gumbrevicius I, Morais MB, Menezes EW. Translation and validation of the Brazilian Portuguese version of the gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) questionnaire. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(3):146–51. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000300005>.
20. Moizé VL, Pi-Sunyer X, Mochari H, Vidal J. Nutritional pyramid for post-gastric bypass patients. *Obes Surg*. 2010;20(8):1133–41. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0160-9>.
21. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451–62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>.
22. Stefanidis D, Navarro F, Augenstein VA, Gersin KS, Heniford BT. Laparoscopic fundoplication takedown with conversion to Roux-en-Y gastric bypass leads to excellent reflux control and quality of life after fundoplication failure. *Surg Endosc*. 2012;26(12):3521–7. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2380-7>.
23. Yormaz S, Yilmaz K, Alptekin H, Ece I, Acar F, Colak B, et al. Does digestive symptoms require esophago gastroscopy prior to bariatric procedure? Assessment of 6 years' experience. *Ann Ital Chir*. 2018;89:36–44.
24. Manterola D Carlos, Urrutia V Sebastián, Otzen H Tamara. Calidad de vida relacionada con salud: Instrumentos de medición para valoración de resultados en cirugía digestiva alta. *Rev Chil Cir*

- [Internet]. 2014 [citado 2023 Ago 08]; 66(3):274–282. <https://doi.org/10.4067/S0718-40262014000300016>.
25. Andalib I, Shah H, Bal BS, Shope TR, Finelli FC, Koch TR. Breath hydrogen as a biomarker for glucose malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dis Mark*. 2015;2015:102760. <https://doi.org/10.1155/2015/102760>.
 26. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165–78. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>.
 27. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1057–64. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.584895>.
 28. Gomi A, Yamaji K, Watanabe O, Yoshioka M, Miyazaki K, Iwama Y, et al. *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 fermented milk exerts beneficial effects on gastrointestinal discomfort and symptoms in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Dairy Sci*. 2018;101(6):4830–41. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13803>.
 29. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled. Multicenter Trial *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):e117–25. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001023>.
 30. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(2):363. <https://doi.org/10.3390/nu12020363>.
 31. Hata S, Nakajima H, Hashimoto Y, Miyoshi T, Hosomi Y, Okamura T, et al. Effects of probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 on the gastrointestinal symptoms of patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: An open-label, single-arm, exploratory research trial. *J Diabetes Investig*. 2022;13(3):489–500. <https://doi.org/10.1111/jdi.13698>.
 32. Pereira SE, Rossoni C, Cambi MPC, Faria SL, Mattos FCC, De Campos TBF, et al. Brazilian guide to nutrition in bariatric and metabolic surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):143. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02868-7>.
 33. Peters V, Dijkstra G, Campmans-Kuijpers MJE. Are all dietary fibers equal for patients with inflammatory bowel disease? A systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2022;80(5):1179–93. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab062>.
 34. Wijdeveld M, van Olst N, van der Vossen EWJ, de Brauw M, Acherman YIZ, de Goffau MC, et al. Identifying Gut Microbiota associated with Gastrointestinal Symptoms upon Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2023;33(6):1635–1645. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06610-6>.
 35. Mouillot T, Rhyman N, Gauthier C, Paris J, Lang AS, Lepers-Tassy S, et al. Study of small intestinal bacterial overgrowth in a cohort of patients with abdominal symptoms who underwent bariatric surgery. *Obes Surg*. 2020;30(6):2331–7. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04477-5>.
 36. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29 Suppl 1:1–49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):166. Satta PU [corrected to Usai-Satta P].
 37. Bauserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr*. 2005;147(2):197–201. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.05.015>. Erratum in: *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):878. Bauserman, Melissa [corrected to Bauserman, Melissa].
 38. Ciobărcă D, Cătoi AF, Copăescu C, Miere D, Crișan G. Bariatric surgery in obesity: effects on gut microbiota and micronutrient status. *Nutrients*. 2020;12(1):235. <https://doi.org/10.3390/nu12010235>.
 39. Alhusain F. Microbiome: role and functionality in human nutrition cycle. *Saudi Med J*. 2021;42(2):146–50. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.2.25587>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Authors and Affiliations

Nathalia Ramori Farinha Wagner^{1,5}  · Maria Clara Peixoto Lopes¹ · Ricardo Fernandes² · Cesar Augusto Taconelli³ · Giovanna Mozzaquatro Nascimento⁴ · Julia Pessini⁴ · Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade⁴ · Antonio Carlos Ligoeki Campos¹

✉ Nathalia Ramori Farinha Wagner
nathalia_farinha@yahoo.com.br

Maria Clara Peixoto Lopes
mah-pl@hotmail.com

Ricardo Fernandes
ricardofernandes@ufgd.edu.br

Cesar Augusto Taconelli
cetaconeli@gmail.com

Giovanna Mozzaquatro Nascimento
giovanam4n@gmail.com

Julia Pessini
juliapessini@gmail.com

Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade
erasmotrindade@gmail.com

Antonio Carlos Ligoeki Campos
alcampos@hotmail.com

¹ Universidade Federal Do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro, 181, Centro, Curitiba, PR 80060-900, Brazil

² Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), Rodovia Dourados/Itahum, Km 12, Cidade Universitária, Dourados, MS 79804-970, Brazil

³ Universidade Federal Do Paraná (UFPR), R. Evaristo F. Ferreira da Costa, 408, Jardim Ds Americas, Curitiba 81530-090, Brazil

⁴ Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, S/n°, Trindade, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

⁵ Curitiba, Brazil

5 CONCLUSÃO

A prevalência dos SGI em indivíduos submetidos ao BGYR há pelo menos 1 ano é alta. No entanto, o uso das cepas probióticas *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06 e *Lactobacillus gasseri* Lg-36, parece não ser eficaz na redução de SGI ou na melhora do SIBO após BGYR.

REFERÊNCIAS

- ALHUSAIN, F. Microbiome: Role and functionality in human nutrition cycle. *Saudi Medical Journal*, v. 42, n. 2, p. 146-150, fev. 2021. doi: 10.15537/smj.2021.2.25587.
- ABESO. Até 2035, um em cada 4 adultos conviverá com a obesidade no mundo. 03 mar. 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/ate-2035-um-em-cada-4-adultos-convivera-com-a-obesidade-no-mundo/>. Acesso em: 24 out. 2024.
- AN, S. B.; et al. Combined IgE neutralization and Bifidobacterium longum supplementation reduces the allergic response in models of food allergy. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 5669, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-33176-1.
- ANDALIB, I.; et al. Breath Hydrogen as a Biomarker for Glucose Malabsorption after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Disease Markers*, v. 2015, p. 102760, 2015. doi: 10.1155/2015/102760.
- ARTANTI, D.; et al. Effect of giving probiotic supplement Lactobacillus acidophilus La-14 as an immunomodulator to maintain a respiratory system in Mus musculus. *Iranian Journal of Microbiology*, v. 13, n. 3, p. 381–388, 2021. doi: 10.18502/ijm.v13i3.6401.
- ATAEY, A.; JAFARVAND, E.; ADHAM, D.; MORADI-ASL, E. The Relationship Between Obesity, Overweight, and the Human Development Index in World Health Organization Eastern Mediterranean Region Countries. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, v. 53, n. 2, p. 98–105, 2020. doi: 10.3961/jpmph.19.100.
- BACKHED, F.; et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 101, p. 15718–1523, 2004.
- BALLEM, N.; et al. Gastrointestinal symptom improvement after Roux-en-Y gastric bypass: long-term analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 5, n. 5, p. 553-558, 2009. doi: 10.1016/j.soard.2008.11.013.
- BAUSERMAN, M.; MICHAIL, S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *Journal of Pediatrics*, v. 147, n. 2, p. 197-201, ago. 2005. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.05.015.
- BENJAK HORVAT, I.; et al. How can probiotic improve irritable bowel syndrome symptoms? *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 13, n. 9, p. 923-940, 2021. doi: 10.4240/wjgs.v13.i9.923.
- BETTINI, S. C.; BETTINI, M. A. C. Tratamento cirúrgico da obesidade: procedimentos restritivos e disabsortivos. In: NETTO, B. D. M.; DÂMASO, A.; BETTINI, S. C. *Obesidade mórbida: manejo clínico e interdisciplinar*. São Paulo: Editora Unifesp, 2018.

BINNS, N. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E A MICROBIOTA INTESTINAL. International Life Sciences Institute, 2013. Disponível em: <https://ilsa.org/brasil/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/Probio%CC%81ticos-FULL.pdf>.

BOERLAGE, T. C. C.; et al. Gastrointestinal symptoms before and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a longitudinal assessment. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 15, n. 6, p. 871–877, 2019. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.018.

BOTELHO, P. B.; et al. Effect of multispecies probiotic on gut microbiota composition in individuals with intestinal constipation: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Nutrition*, v. 78, p. 110890, out. 2020. doi: 10.1016/j.nut.2020.110890.

BOULANGÉ, C. L.; et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*, v. 8, n. 1, p. 42, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098727/>.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução n. 1942 de 12 de fevereiro de 2010. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 fev. 2010. Seção I, p. 72.

BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde – Norma técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN, 2011.

BROWN, W.; et al. 7th IFSO global registry report. *International Federation for Surgery of Obesity and Metabolism Disorders*, 2022. Disponível em: <https://www.ifso.com/pdf/ifso-7th-registry-report-2022.pdf>.

BULL, F. C.; et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, v. 54, n. 24, p. 1451-1462, dez. 2020. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.

CARLOS, L. O et al. Probiotic supplementation attenuates binge eating and food addiction 1 year after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 35, p. e1659, 2022. Publicado em 24 jun. 2022. doi:10.1590/0102-672020210002e1659

CHEN, J. C.; et al. Effect of probiotics on postoperative quality of gastric bypass surgeries: a prospective randomized trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 12, n. 1, p. 57-61, jan. 2016. doi: 10.1016/j.soard.2015.07.010.

CHENG, H.; et al. A Systematic Review and Meta-Analysis: Lactobacillus acidophilus for Treating Acute Gastroenteritis in Children. *Nutrients*, v. 14, n. 3, p. 1-13, 2022.

CHOOI, Y. C.; et al. The epidemiology of obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 92, p. 6-10, 2019. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(18\)30194-X/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(18)30194-X/fulltext).

CIOBÂRCĂ, D. *et al.* Bariatric surgery in obesity: effects on gut microbiota and micronutrient status. *Nutrients*, v. 12, n. 1, p. 235, 2020. doi: 10.3390/nu12010235.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução CFM nº 2.172/2017. Reconhece a cirurgia metabólica para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, com IMC entre 30 kg/m² e 34,9 kg/m², sem resposta ao tratamento clínico convencional, como técnica não experimental de alto risco e complexidade. 2017. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2017/2172>.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução nº 2.131/2015. Altera o anexo da Resolução CFM nº 1.942/10, publicada no DOU de 12 de fevereiro de 2010, Seção 1, pág. 266. 2015. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/guest/materia/_asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22175085/do1-2016-01-13-resolucao-n-2-131-de-12-de-novembro-de-2015-22174970>.

DANG, J. T. *et al.* Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy induce substantial and persistent changes in microbial communities and metabolic pathways. *Gut Microbes*, v. 14, n. 1, p. 2050636, 2022. doi:10.1080/19490976.2022.2050636.

DAVANI-DAVARI, D.; NEGAHDARI, B.; KARIMPOUR, M. Exploring the effects of synbiotics, probiotics, and prebiotics on cancer. *International Journal of Surgery Oncology*, v. 4, p. e74, 2019. doi:10.1097/IJ9.0000000000000074.

DE CASTRO, M. A. *et al.* *Manual de Críticas de Inquéritos Alimentares*. São Paulo, 2013.

DEBÉDAT, J. *et al.* Gut microbiota dysbiosis in human obesity: impact of bariatric surgery. *Current Obesity Reports*, v. 8, p. 229–242, 2019.

DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. Chapter 10: Analyzing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T. *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4. Oxford: Wiley, 2023. Disponível em: <www.training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 02 ago. 2024.

DELGADO-AROS, S. *et al.* Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population based study. *American Journal of Gastroenterology*, v. 99, p. 1801–1806, 2004.

DE-OLIVEIRA, G. J. M.; SCHIEFERDECKER, M. E. M.; CAMPOS, A. C. L. Are enterotypes in obese modified by bariatric surgery, the use of probiotic supplements and food habits? *ABCD, Arq Bras Cir Dig*, [online], v. 34, n. 2, e1601, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1601>.

DIDARI, T. *et al.* Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 10, p. 3072-3084, 2015. doi:10.3748/wjg.v21.i10.3072

ENGLISH, W. J.; WILLIAMS, D. B. Metabolic and bariatric surgery: an effective treatment option for obesity and cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular*

Diseases, v. 61, p. 253–269, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.003>.

FARIAS, G. *et al.* Good weight loss responders and poor weight loss responders after Roux-en-Y gastric bypass: clinical and nutritional profiles. *Nutrición Hospitalaria*, v. 33, n. 5, p. 1108-1115, 2016.

FIDANZA, M. *et al.* Lactiplantibacillus plantarum - Nomad and Ideal Probiotic. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, 2021. doi:10.3389/fmicb.2021.712236

FRANCAVILLA, R. *et al.* Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 53, n. 3, p. e117-e125, 2019. doi: 10.1097/MCG.0000000000001023.

FRANK, J. Origins of the obesity pandemic can be analysed. *Nature*, v. 532, n. 7598, p. 149, 2016. doi:10.1038/532149a

HALLORAN, K.; UNDERWOOD, M. A. Probiotic mechanisms of action. *Early Human Development*, v. 135, p. 58-65, 2019. doi:10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010

HAN, M. L. *et al.* Probiotics for gallstone prevention in patients with bariatric surgery: A prospective randomized trial. *Asian Journal of Surgery*, v. 45, n. 12, p. 2664-2669, 2022. doi:10.1016/j.asjsur.2022.01.120

HARRIS, L. A. *et al.* An Open-label, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of a Novel Probiotic Blend in Patients With Functional Gastrointestinal Symptoms. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 56, n. 5, p. 444-451, 2022. doi:10.1097/MCG.0000000000001567

HATA, S. *et al.* Effects of probiotic Bifidobacterium bifidum G9-1 on the gastrointestinal symptoms of patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: An open-label, single-arm, exploratory research trial. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 13, n. 3, p. 489-500, 2022. doi:10.1111/jdi.13698

HIGGINS, J. P. T.; LI, T.; DEEKS, J. J. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: HIGGINS, J. P. T. *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4. Oxford: Wiley, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 2 ago. 2024.

HØGESTØL, I. K. *et al.* Chronic Abdominal Pain and Symptoms 5 Years After Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 6, p. 1438-1445, 2017. doi:10.1007/s11695-016-2499-z

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Pesquisa de Orçamentos Familiares: Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

ISHIDA, R. K. *et al.* Asymptomatic Gastric Bacterial Overgrowth After Bariatric Surgery: Are Long-Term Metabolic Consequences Possible? *Obesity Surgery*, v. 24, p. 1856–1861, 2014.

JORGENSEN, N. B. *et al.* Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved beta-cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, v. 62, p. 3044–3052, 2013.

KALARCHIAN, M. A. *et al.* Surgery-related gastrointestinal symptoms in a prospective study of bariatric surgery patients: 3 year follow-up. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 13, p. 1562-1571, 2017.

KIM, J.; BALASUBRAMANIAN, I.; BANDYOPADHYAY, S. *et al.* Lactobacillus rhamnosus GG modifica o metaboloma de patobiontes em camundongos gnotobióticos. *BMC Microbiology*, v. 21, 165, 2021. doi:10.1186/s12866-021-02178-2

KITAGHENDA, F. K. *et al.* The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth After Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB): a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery*, v. 34, n. 1, p. 250-257, 2024. doi:10.1007/s11695-023-06974-9

LATVALA, S. *et al.* The effect of probiotic Bifidobacterium lactis BI-04 on innate antiviral responses *in vitro*. *Heliyon*, v. 10, n. 8, e29588, 2024. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e29588

LE BASTARD, Q. *et al.* Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 47, n. 3, p. 332-345, 2018. doi:10.1111/apt.14451

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, p. 108–114, 2006.

LEIS, R. *et al.* Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*, v. 12, n. 5, p. 1487, 2020. doi:10.3390/nu12051487

LI, J. *et al.* Regulating vitamin B12 biosynthesis via the cbiMCbl riboswitch in *Propionibacterium* strain UF1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 1, p. 602-609, 2019. doi:10.1073/pnas.1916576116

LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 706978, 2021. doi:10.3389/fendo.2021.706978

LIU, R. *et al.* Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature Medicine*, v. 23, n. 7, p. 859–868, 2017. doi:10.1038/nm.4358

LUKASIK, J. *et al.* Multispecies Probiotic for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Randomized Clinical Trial. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, v. 176, n. 9, p. 860-866, 2022.

LYNCH, E. *et al.* Who uses probiotics and why? A survey study conducted among general gastroenterology patients. *BMJ Open Gastroenterology*, v. 8, n. 1, e000742, 2021. doi:10.1136/bmjgast-2021-000742

MANTEROLA, D. C.; URRUTIA, V. S.; OTZEN, H. T. Calidad de vida relacionada con salud: Instrumentos de medición para valoración de resultados en cirugía digestiva alta. *Revista Chilena de Cirugía*, v. 66, n. 3, p. 274-282, 2014. doi:10.4067/S0718-40262014000300016

MAQUINÉ, L. C. *et al.* Probióticos como aditivos melhoradores de desempenho produtivo e econômico de aves em produção: uma revisão. *Observatorio de la Economía Latinoamericana*, Curitiba, v. 22, n. 5, p. 01-23, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/oelv22n5-165>.

MARKOWIAK, P.; ŚLIŻEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, v. 9, n. 9, p. 1021, 2017. doi:10.3390/nu9091021

MARTINS, C. P. *et al.* Prevalence of Small Intestine Bacterial Overgrowth in Patients with Gastrointestinal Symptoms. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 54, n. 2, p. 91–95, 2017. doi:10.1590/S0004-2803.201700000-06

MARTONI, C. J.; SRIVASTAVA, S.; LEYER, G. J. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, v. 12, n. 2, p. 363, 2020. doi:10.3390/nu12020363

MELALI, H. *et al.* Impact of Probiotics on Gastrointestinal Function and Metabolic Status After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Double-Blind, Randomized Trial. *Obesity Surgery*, v. 34, n. 6, p. 2033-2041, 2024. doi:10.1007/s11695-024-07225-1

MELDRUM, D. R.; MORRIS, M. A.; GAMBONE, J. C. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will? *Fertility and Sterility*, v. 107, n. 4, p. 833-839, 2017. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.104

MIRAGHAJANI, M. *et al.* Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature. *São Paulo Medical Journal*, v. 135, n. 2, p. 169-178, 2017.

MOIZÉ, V. L. *et al.* Nutritional pyramid for post-gastric bypass patients. *Obesity Surgery*, v. 20, n. 8, p. 1133-1141, 2010. doi:10.1007/s11695-010-0160-9

MORITA, C. *et al.* Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *PLoS One*, v. 10, n. 12, e0145274, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0145274

MOUILLOT, T. *et al.* Study of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in a Cohort of Patients with Abdominal Symptoms Who Underwent Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, v. 30, n. 6, p. 2331-2337, 2020. doi:10.1007/s11695-020-04477-5

MUNTEANU, C.; SCHWARTZ, B. Interactions between Dietary Antioxidants, Dietary Fiber and the Gut Microbiome: Their Putative Role in Inflammation and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 15, p. 8250, 2024. doi:10.3390/ijms25158250

NOWICKI, K. N.; PORIES, W. J. Bacteria with potential: Improving outcomes through probiotic use following Roux-en-Y gastric bypass. *Clinical Obesity*, v. 13, n. 1, e12552, 2023. doi:10.1111/cob.12552

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995. Disponível em: http://www.unu.edu/unupress/food/FNBv27n4_suppl_2_final.pdf

PAGE, M. J.; HIGGINS, J. P. T.; STERNE, J. A. C. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In: HIGGINS, J. P. T. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4. Oxford: Wiley, 2023. Available at: www.training.cochrane.org/handbook. Accessed: 02 August 2024.

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. 67, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908688/>.

PARKER, A.; LAWSON, M. A. E.; VAUX, L.; PIN, C. Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract. *Environmental Microbiology*, v. 20, n. 7, p. 2337-2353, 2018. doi:10.1111/1462-2920.13926

PARODI, A. *et al.* H₂-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 29, n. 1, p. 1–49, 2009.

PEREIRA, S. E. *et al.* Brazilian guide to nutrition in bariatric and metabolic surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 408, n. 1, p. 143, 2023. doi:10.1007/s00423-023-02868-7

PETERS, V.; DIJKSTRA, G.; CAMPMANS-KUIJPERS, M. J. E. Are all dietary fibers equal for patients with inflammatory bowel disease? A systematic review of randomized controlled trials. *Nutritional Reviews*, v. 80, n. 5, p. 1179-1193, 2022. doi:10.1093/nutrit/nuab062

PIMENTEL, M.; SAAD, R. J.; LONG, M. D.; RAO, S. S. C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *American Journal of Gastroenterology*, v. 115, n. 2, p. 165-178, 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000501

PONZIANI, F. R.; GERARDI, V.; GASBARRINI, A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, v. 10, p. 215-227, 2016.

RAAIJMAKERS, L. C. *et al.* Quality of life and bariatric surgery: a systematic review of short- and long-term results and comparison with community norms. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 71, n. 4, p. 441-449, 2017.

RADFORD-SMITH, D. E.; ANTHONY, D. C. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression. *Nutrients*, v. 15, n. 8, p. 1880, 2023. doi:10.3390/nu15081880

RAMOS, M. R. Z. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 supplementation on nutritional and metabolic parameters in the early postoperative period after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Obesity Surgery*, v. 31, n. 5, p. 2105-2114, 2021. doi:10.1007/s11695-021-05222-2.

RAMOS, M. R. Z. et al. Effect of probiotic supplementation on plasma metabolite profile after Roux-Y gastric bypass: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Obesity (London)*, v. 46, n. 11, p. 2006-2012, 2022. doi:10.1038/s41366-022-01213-0.

RANA, S. V.; MALIK, A. Hydrogen Breath Tests in Gastrointestinal Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, v. 29, n. 4, p. 398–405, 2014.

RAOOF, M. et al. Health-Related Quality-of-Life (HRQoL) on an Average of 12 Years After Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery*, v. 25, n. 7, p. 1119-1127, 2015.

REZAIIE, A.; PIMENTEL, M.; RAO, S. S. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Current Gastroenterology Reports*, v. 18, p. 8, 2016.

RAU, S.; et al. Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders. *Nutrients*, v. 16, n. 6, p. 778, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16060778>.

ROSENTHAL, J. A. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *Journal of Social Service Research*, v. 21, p. 37–59, 1996.

SAAD, R. J.; CHEY, W. D. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Maximizing Test Accuracy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 12, p. 1964-1972, dez 2014.

SABATÉ, J. M. et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obesity Surgery*, v. 18, p. 371–377, 2008.

SABATÉ, J. M. et al. Consequences of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Obese Patients Before and After Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 3, p. 599-605, 2017. doi:10.1007/s11695-016-2343-5

SANDERS, M. E.; MANGALAM, A.; AGRAWAL, A.; TODD, M.; CAVIGELLI, M. A.; JONES, R. W. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 55, Suppl 1, p. S2-S10, 2021. doi:10.1097/MCG.0000000000001431.

SERDAR, Y. et al. Does digestive symptoms require esophago gastroscopy prior to bariatric procedure? Assessment of 6 years' experience. *Annali Italiani di Chirurgia*, v. 89, p. 36–44, 2018.

SHANAB, A. A. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with Toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 56, p. 1524–1534, 2011.

SHERF DAGAN, S. *et al.* Do Bariatric Patients Follow Dietary and Lifestyle Recommendations during the First Postoperative Year? *Obesity Surgery*, v. 27, n. 9, p. 2258-2271, 2017. doi:10.1007/s11695-017-2633-6

SHERWIN, E.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1420, n. 1, p. 5-25, 2018. doi:10.1111/nyas.13416

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (SBCBM). Consenso Bariátrico Brasileiro. Definições: Hipertensão Arterial, 2014. Disponível em: [SBCBM](#).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (SBCBM). Tratamento Cirúrgico: Técnicas Cirúrgicas, 2017. Portuguese. Available from: [SBCBM](#).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM). Cirurgia Bariátrica, 2018b. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/a-cirurgia-bariatrica>. Acesso em: 10 mar. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM). Número de cirurgias bariátricas, 2018a. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-aumenta-467>. Acesso em: 10 mar. 2024.

SOUZA, G. S. *et al.* Translation and validation of the Brazilian Portuguese version of the gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) questionnaire. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 53, n. 3, p. 146-151, 2016. doi:10.1590/S0004-28032016000300005.

STEFANIDIS, D. *et al.* Laparoscopic fundoplication takedown with conversion to Roux-en-Y gastric bypass leads to excellent reflux control and quality of life after fundoplication failure. *Surgical Endoscopy*, v. 26, n. 12, p. 3521-3527, 2012. doi:10.1007/s00464-012-2380-7.

STENBERG, E. *et al.* Health-Related Quality-of-Life after Laparoscopic Gastric Bypass Surgery with or Without Closure of the Mesenteric Defects: a Post-hoc Analysis of Data from a Randomized Clinical Trial. *Obesity Surgery*, v. 28, n. 1, p. 31-36, 2018. doi:10.1007/s11695-017-2798-z.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomization trials. *BMJ*, v. 366, p. 14898, 2019.

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*, v. 16, n. 12, p. 2105-2116, 2020. doi:10.1016/j.soard.2020.08.038.

TONATTO-FILHO, A. J. *et al.* Cirurgia bariátrica no sistema público de saúde brasileiro: o bom, o mau e o feio, ou um longo caminho a percorrer. Sinal amarelo! *ABCD Arq Bras Cir Dig.*, v. 32, n. 4, p. e1470, 2019.

TREMEL, M.; GERDTHAM, U. G.; NILSSON, P. M.; SAHA, S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 14, n. 4, p. 435, 2017. doi:10.3390/ijerph14040435.

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

VALDES, A. M. *et al.* Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, v. 361, p. k2179, 2018. Disponível em: [BMJ](#).

VAN BAARLEN, P.; WELLS, J. M.; KLEEREBEZEM, M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends in Immunology*, v. 34, n. 5, p. 208–215, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.01.005>.

WAGNER, N. R. F. *et al.* Effects of Probiotic Use on Gastrointestinal Symptoms in the Late Postoperative Period of Bariatric Surgery: A Cross-Over, Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Study. *Obesity Surgery*, v. 34, n. 4, p. 1306-1315, 2024. doi:10.1007/s11695-024-07117-4.

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*, v. 31, n. 1, p. 143-150, 2021. doi:10.1007/s11695-020-04900-x. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780258.

WAGNER, N. R. F. *et al.* Postoperative Changes in Intestinal Microbiota and Use of Probiotics in Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Vertical Gastrectomy: An Integrative Review. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 31, n. 4, p. e1400, 2018. Published 2018 Dec 6. doi:10.1590/0102-672020180001e1400.

WAITZBERG, D. L.; QUILICI, F. A.; MICHZPUTEN, S.; FRICHE PASSOS, M. do C. The effect of probiotic fermented milk that includes *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 on the reduction of gastrointestinal discomfort and symptoms in adults: a narrative review. *Nutritional Hospital*, v. 32, n. 2, p. 501-509, 2015. doi:10.3305/nh.2015.32.2.9232. PMID: 26268077.

WALLER, P. A. *et al.* Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 46, n. 9, p. 1057-1064, 2011. doi:10.3109/00365521.2011.584895. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21663486; PMCID: PMC3171707.

WANG, Y. *et al.* Effects of probiotics in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity (Lond)*, v. 47, n. 11, p. 1029-1042, 2023. doi:10.1038/s41366-023-01375-5.

WIJDEVELD, M. *et al.* Identifying Gut Microbiota associated with Gastrointestinal Symptoms upon Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*, v. 33, n. 6, p. 1635-1645, 2023 Jun. doi:10.1007/s11695-023-06610-6. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37093508; PMCID: PMC10235151.

WINDER, W. W.; HARDIE, D. G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology*, v. 277, p. E1–10, 1999.

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 Jul. doi:10.1007/s11605-009-0891-x. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19381735.

YAO, S. *et al.* *Bifidobacterium longum*: Protection against Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, v. 2021, p. 8030297, 2021. Published 2021 Jul 23. doi:10.1155/2021/8030297.

YORMAZ, S. *et al.* Do digestive symptoms require esophago gastroscopy prior to bariatric procedure? Assessment of 6 years' experience. *Annali Italiani di Chirurgia*, v. 89, p. 36-44, 2018. PMID: 29629892.

ZHANG, C. *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clinical Nutrition*, v. 39, n. 10, p. 2960-2969, 2020 Oct. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.005. Epub 2020 Jan 14. PMID: 32005532.

ZHONG, C. *et al.* Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis and systematic review of current evidence. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 51, n. 4, p. 300–311, 2017. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000814>.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós Nathalia R. F. Wagner, Antonio Carlos L. Campos, Maria Clara Peixoto Lopes, Ricardo Fernandes e Ingrid Felicidade e Maria Eliana M. Schieferdecker - da Universidade Federal do Paraná, Programa de pós-graduação em Medicina (Clínica Cirúrgica), estamos convidando você, paciente que foi submetido à técnica Bypass Gástrico em Y de Roux a participar de um estudo intitulado “Efeito de probióticos na microbiota intestinal e em indicadores nutricionais, bioquímicos e clínicos após a derivação gástrica em Y-de-Roux” em que avaliaremos seu perfil metabólico, bioquímico, nutricional e clínico e relacionaremos com os possíveis sintomas gastrointestinais que você possa apresentar. Além disso, caso você seja um paciente sintomático, poderá ser convidado a ingerir cápsulas com probióticos para avaliarmos os efeitos que eles terão sobre o seu corpo.

a) Os objetivos desta pesquisa são comparar o perfil metabólico, nutricional, bioquímico e clínico de pacientes com presença ou ausência de sintomas gastrointestinais no pós-operatório tardio de BGYR e analisar os efeitos da suplementação de probióticos nos pacientes sintomáticos.

b) Caso você participe da pesquisa, será necessário vir em jejum de 12 horas para os atendimentos, trazer a amostra das fezes (para avaliação dos microorganismos e algumas substâncias relacionadas à inflamação, presentes em seu intestino) e os registros de 3 dias da sua alimentação. Você fará um teste de expiração de Hidrogênio (em que precisará assoprar por um bocal em um aparelho por 1 minuto a cada 20 minutos por 5 vezes) e retirará amostra de sangue para avaliação de exames bioquímicos. Também responderá a algumas perguntas e questionários para te conhecermos melhor.

c) Para tanto você deverá comparecer no Ambulatório de cirurgia bariátrica da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba localizado na R. Rockefeller, 1450 - Rebouças, Curitiba - PR, para a realização dos exames, preenchimento dos questionários e para trazer as amostras de fezes e os registros alimentares, o que levará aproximadamente 2 horas.

d) É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado a dor, hematoma ou, outro desconforto no local da coleta do sangue e algum constrangimento na coleta de dados antropométricos (como peso, altura e medidas corporais) e pela aplicação dos questionários.

e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: desconfortos intestinais (pelo consumo dos probióticos)

f) O benefício esperado com essa pesquisa é a criação de uma nova alternativa de tratamento dos sintomas gastrointestinais (náusea, azia, refluxo, constipação, diarreia, entre outros) em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica.

g) Os pesquisadores Nathalia R. F. Wagner (nathaliafarinha@yahoo.com.br), Antônio Carlos L. Campos (aclcampos@hotmail.com), Maria Clara L. Peixoto (mah-pl@hotmail.com), Ricardo Fernandes (ricardofernandes@ufgd.edu.br), Ingrid Felicidade (ingrid.felicidade@gmail.com) e Maria Eliana M. Schieferdecker (meliana.ufpr@gmail.com) responsáveis por este estudo poderão ser no Ambulatório de cirurgia bariátrica da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba localizado na R. Rockefeller, 1450 - Rebouças, Curitiba – PR – (41) 99935-2165 ou (41) 3360-7891, no horário 9h00-16h00 para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

h) Você também, se desejar, poderá optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto, desde que prescrito por seu médico.

i) Neste estudo serão utilizados um grupo tratado e um grupo placebo. Isto significa que você receberá o tratamento que normalmente as pessoas recebem (grupo tratado) ou um remédio que não tem efeito (placebo) em uma das fases. Quando você receber o placebo, você poderá observar ausência de melhora dos sintomas. No entanto, vale ressaltar que você também receberá cápsulas de probióticos em uma das fases, que consiste em bactérias que podem beneficiar seu corpo e diminuir sintomas gastrointestinais.

j) 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 este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu tratamento no ambulatório está garantido e não será interrompido caso você desista de participar.

k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, como os orientadores da pesquisa e os pesquisadores envolvidos nas análises. 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 mantida sua confidencialidade**

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal _____
 Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____
 Orientador _____

l) O material obtido – amostras biológicas, questionários, exames– poderão ser utilizados em projetos de pesquisa futuros ou terem seus resultados anexados à bancos de dados complementares para utilização como material referência. Não serão necessárias novas coletas, questionários ou cadastros. As amostras serão armazenadas e reutilizadas, quando necessárias, seguindo os requerimentos de anonimato, e após o uso ser aprovado pelo comitê de ética. Em momento oportuno, serão descartadas em lixo apropriado para material biológico, sem identificação

m) As despesas necessárias para a realização da pesquisa [exames, análises, probiótico e placebo] não são de sua responsabilidade. Você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

n) Você terá a garantia de que problemas como sintomas se síndrome de Dumping relacionado ao consumo da glicose para a realização do teste respiratório de Hidrogênio, dor, hematoma ou, outro desconforto no local da coleta de sangue, desmaio ou infecções no local da punção, decorrentes do estudo serão tratados no Ambulatório da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

o) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código

p) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

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 e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim e sem que esta decisão afete meu tratamento. Fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum dos problemas relacionados no item N.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, _____ de _____ de _____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou
Responsável Legal]

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou
quem aplicou o TCLE]

ANEXO 1 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO**Your submission**

Title

Use of probiotics and synbiotics in the treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and other gastrointestinal symptoms after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis

Type

Review

Journal

Obesity Surgery

Submission ID

46eceb54-de93-4dd3-88fe-
1cc4336a7277

 CURRENT STATUS

Congratulations! Your submission has been accepted for publication

Submission accepted

Submission accepted

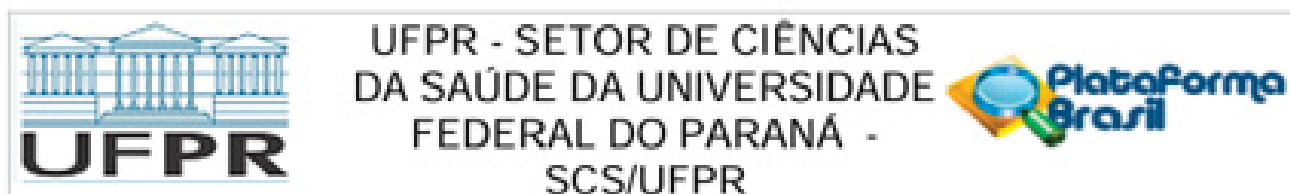
19 Nov 2024

Publishing and rights

Submission is in publishing and rights

19 Nov 2024

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -
SCS/UFPR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito de probióticos na microbiota intestinal e em indicadores nutricionais, bioquímicos e clínicos após a derivação gástrica em Y-de-Roux

Pesquisador: Antônio Carlos Ligocki Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36102920.1.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação e Clínica Cirúrgica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.240.936

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 27 de Agosto de 2020

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

ANEXO 3 – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS – REBEC



RBR-4sqhppp Effect of the use of beneficial bacteria on the intestinal microbiota and on nutritional, biochemical and clinical indic...

Data de registro: 05/04/2021 ^(dd/mm/yyyy)

Última data de aprovação: 05/04/2021 ^(dd/mm/yyyy)

Tipo de estudo:

Intervenções:

Título científico:

en

Effect of probiotics on intestinal microbiota and on nutritional, biochemical and clinical indicators after gastric bypass in Roux-en-Y

pt-br

Efeito de probióticos na microbiota intestinal e em indicadores nutricionais, bioquímicos e clínicos após a derivação gástrica em Y-de-Roux

es

Effect of probiotics on intestinal microbiota and on nutritional, biochemical and clinical indicators after gastric bypass in Roux-en-Y

Identificação do ensaio

- Número do UTN:
- Título público:

en

Effect of the use of beneficial bacteria on the intestinal microbiota and on nutritional, biochemical and clinical indicators of patients who underwent stomach reduction surgery

pt-br

Efeito do uso de bactérias benéficas na microbiota intestinal e em indicadores nutricionais, bioquímicos e clínicos de pacientes que fizeram a cirurgia de redução do estômago

- Acrônimo científico:
- Acrônimo público:

Identificadores secundários:

- U1111-1264-0798
Órgão emissor: UTN
- CAAE 36102920.1.0000.0102
Órgão emissor: Órgão emissor: Plataforma Brasil
- 4.240.936
Órgão emissor: Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná

ANEXO 4 - TERMO DE CONCORDÂNCIA - SANTA CASA**Concordância de Coparticipação**

Curitiba 16 julho de 2020.

Senhor Coordenador,

Declaramos que nós do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa "Efeito de probióticos na microbiota intestinal e em indicadores nutricionais, bioquímicos e clínicos após a derivação gástrica em Y-de-Roux" sob a responsabilidade do Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos, nas nossas dependências do ambulatório de cirurgia bariátrica, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, até o seu final em Abril de 2024.

Estamos cientes que os participantes da pesquisa serão os indivíduos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux há 1 ano, bem como de que o presente trabalho deve seguir a Resolução 466/2012 (CNS) e complementares.

Da mesma forma, estamos cientes que os pesquisadores somente poderão iniciar a pesquisa pretendida após encaminharem, a esta Instituição, uma via do parecer de aprovação do estudo exarado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Atenciosamente,

Dr. Altemar Paigel
Diretoria Técnica
CRM-PR 42405

Dr. Altemar Paigel
Diretor Técnico

ANEXO 5 - QUESTIONÁRIO GSRS

Por favor, para cada questão **dê uma nota de 1 a 7**, conforme a escala abaixo:

Escala de resposta (em intensidade ou frequência)

- 1 – Nenhum desconforto/nenhuma vez | 2 – Desconforto mínimo/raras vezes
 3 – Desconforto leve/pouquíssimas vezes | 4 – Desconforto moderado/poucas vezes
 5 – Desconforto moderadamente severo/algumas vezes | 6 – Desconforto forte/muitas vezes
 7 – Desconforto muito forte/ muitíssimas vezes

1. Você teve dores abdominais durante a semana passada? (Dor se refere a todos os tipos de dores no estômago ou de intestino/barriga). Resposta: _____ Observação: _____
2. Você sentiu azia durante a semana passada? (Por azia queremos dizer uma dor em queimação ou desconforto em seu peito). Resposta: _____ Observação: _____
3. Você sentiu refluxo ácido durante a semana passada? (por refluxo ácido queremos dizer: regurgitação ou fluxo de fluido azedo ou amargo na boca). Resposta: _____ Observação: _____
4. Você sentiu dor de fome no estômago durante a semana passada? (Esta sensação de estômago vazio está associada com a necessidade de comer entre as refeições). Resposta: _____ Obs: _____
5. Você sentiu náuseas durante a semana passada? (Por náuseas queremos dizer uma sensação de mal estar iminente – parece que vai vomitar). Resposta: _____ Observação: _____
6. Seu estômago ou barriga roncou durante a semana passada? (Ronco refere-se a barulhos ou ruídos no estômago). Resposta: _____ Observação: _____
7. Você sentiu o seu estômago cheio de ar durante a semana passada? (Sentir o estômago cheio de ar se refere ao inchaço no estômago ou barriga). Resposta: _____ Observação: _____
8. Você arrotou durante a semana passada? (Arrotar refere-se a trazer ar ou gás através da boca). Resposta: _____ Observação: _____
9. Você eliminou gases ou teve flatulência durante a semana passada? (Eliminar gases ou flatulência refere-se à liberação de ar ou gás a partir do intestino). Resp: _____ Obs: _____
10. Você teve constipação/prisão de ventre durante a semana passada? (Constipação refere-se a uma capacidade reduzida de defecar). Resposta: _____ Observação: _____
11. Você teve diarreia durante a semana passada? (Diarreia refere-se a fezes moles ou líquidas frequentes). Resposta: _____ Observação: _____
12. Você teve/apresentou fezes moles durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes moles). Resposta: _____ Observação: _____
13. Você teve/apresentou fezes duras durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes duras). Resposta: _____ Observação: _____
14. Você sentiu uma necessidade urgente de evacuar durante a semana passada? (Por necessidade urgente entenda-se necessidade de correr ao banheiro para defecar). Resposta: _____ Observação: _____
15. Ao ir ao banheiro durante a semana passada, você teve a sensação de não esvaziar completamente o intestino? (A sensação de que depois de terminar uma defecação, ainda há mais fezes que precisam ser eliminadas). Resposta: _____ Observação: _____