

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**

**ASSOCIAÇÃO DO PERFIL DA MICROBIOTA INTESTINAL COM A
CIRURGIA BARIÁTRICA E O CONSUMO DE COMPOSTOS FENÓLICOS NA
OBESIDADE**

VÍVIAN OBERHOFER RIBEIRO COIMBRA

RIO DE JANEIRO

2021



ASSOCIAÇÃO DO PERFIL DA MICROBIOTA INTESTINAL COM A CIRURGIA
BARIÁTRICA E O CONSUMO DE COMPOSTOS FENÓLICOS NA OBESIDADE

Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em Nutrição Clínica**.

Orientadora: Eliane Lopes Rosado

Coorientadora: Fernanda Mattos

Rio de Janeiro
Fevereiro, 2021

ASSOCIAÇÃO DO PERFIL DA MICROBIOTA INTESTINAL COM A CIRURGIA
BARIÁTRICA E O CONSUMO DE COMPOSTOS FENÓLICOS NA OBESIDADE

Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinada por:

Prof^ª. Dr^ª. Eliane Lopes Rosado

Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Mattos

Prof^ª. Dr^ª. Ana Luísa Kremer Faller

Prof^ª. Dr^ª. Louise Crovesy de Oliveira

Prof. Dr. Mauro Sola-Penna

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

FEVEREIRO, 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela oportunidade de aprendizado, por guiar minha intuição, iluminar o caminho e pela saúde nesta jornada.

Ao meu marido, pela compreensão da minha ausência, paciência, amparo e companheirismo na trajetória, e por acreditar genuinamente no crescimento pessoal por meio de cada objetivo profissional.

À minha família, pelo afeto, conforto, acompanhamento e força, especialmente em momentos difíceis.

À orientadora Dr^a. Eliane Lopes Rosado, pelo exemplo de profissional e ser humano, que me inspira e agrega continuamente em minha formação profissional. Obrigada por ter me acolhido como aluna, pelos ensinamentos, palavras de carinho e de incentivo e pelas oportunidades geradas ao longo do mestrado. Sou grata por toda a dedicação na orientação, condução e viabilização deste trabalho em tempos de pandemia.

À coorientadora Dr^a. Fernanda Mattos, pela presença fundamental e transformadora, amizade, aconselhamento e generosidade em transmitir com propriedade e de forma cativante uma amplitude de conhecimentos.

À professora Dr^a. Louise Crovesy de Oliveira, por ser solícita nos momentos em que precisei de auxílio, pela colaboração neste estudo e por fornecer gentilmente resultados obtidos em seu doutorado, sem os quais este trabalho não seria possível.

Aos queridos professores do Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, por contribuir para o desenvolvimento profissional, além de motivar o interesse pela pesquisa e docência.

Aos profissionais do Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica, que conjuntamente possibilitaram a melhor compreensão da teoria pela prática clínica no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

À turma do mestrado profissional e ao grupo do Núcleo de Pesquisa e Estudo em Nutrição Clínica, pelo compartilhamento de experiências, convívio e união que enriqueceu e proporcionou leveza à caminhada.

“A educação é o grande motor do desenvolvimento
pessoal”.

Nelson Mandela

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Clínica**.

ASSOCIAÇÃO DO PERFIL DA MICROBIOTA INTESTINAL COM A CIRURGIA BARIÁTRICA E O CONSUMO DE COMPOSTOS FENÓLICOS NA OBESIDADE

Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra

Fevereiro/2021

Orientadora: Eliane Lopes Rosado

Fernanda Mattos

RESUMO

INTRODUÇÃO: A obesidade é uma doença crônica não transmissível, metabólica, inflamatória, complexa e multifatorial. Em casos de obesidade grave, a cirurgia bariátrica (CB) tem sido considerada um dos tratamentos mais eficazes para redução e manutenção do peso em longo prazo, e uma das possíveis explicações seria a modificação da microbiota intestinal (MI). A dieta é um dos principais fatores promotores da homeostase da microbiota, e os polifenóis podem ser coadjuvantes no tratamento da obesidade por poderem ser metabolizados como substâncias prebióticas. Contudo, o impacto do consumo de fenólicos e da CB na diversidade e proporção de gênero e espécie de bactérias intestinais ainda são inconclusivos e contraditórios. **OBJETIVO:** Identificar alterações na MI após a CB em indivíduos com obesidade e, posteriormente, verificar a associação entre o consumo de fenólicos e o perfil da MI. **MÉTODOS:** Para o objetivo 1, foi realizada uma revisão sistemática da literatura conduzida por dois revisores em outubro de 2020, nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science e Lilacs. A linguagem foi restrita à inglês, espanhol e português. Os termos utilizados para a busca consistiram em “*bariatrics*”, “*gastroplasty*”, “*bariatric surgery*”, “*gastric bypass*”, “*jejunoileal bypass*”, “*stomach stapling*”, “*microbiot*”, “*microbiom*”, “*flora gastrointestinal*”, “*flora gut*”, “*flora intestinal*”, “*microflora gastrointestinal*” e “*bacteria enteric*”, usando os operadores Booleanos “*AND*” e “*OR*”. Para o objetivo 2, no estudo

transversal, trinta mulheres adultas diagnosticadas com obesidade grau I foram incluídas. Variáveis antropométricas, laboratoriais, dietéticas e composição da MI foram analisadas. Utilizou-se o registro alimentar de três dias, incluindo compostos fenólicos estimados pelos pesquisadores com base na Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO) (2011), Phillipi (2002) e *United States Department of Agriculture* (USDA) (2007) e quantificados pelo website Phenol-Explorer 3.6. A análise da MI ocorreu pelo método RT-qPCR, por meio da detecção de genes de 16S rRNA. Os dados foram analisados no SPSS 22.0. **RESULTADOS:** Foram incluídos dezesseis trabalhos que analisaram o perfil da MI em adultos e idosos com obesidade e submetidos à CB. Na revisão sistemática, observou-se variação quanto à predominância dos filos de bactérias intestinais, porém, a maioria relatou aumento de *Bacteroidetes* (B), *Proteobacteria* (P) e da diversidade, mas a razão *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) se mostrou elevada em alguns estudos e diminuída em outros tanto com a técnica RYGB como *Sleeve*. Verificou-se redução da proporção relativa de F nos pacientes submetidos à RYGB e *Sleeve*. Houve crescimento de *Actinobacteria* (A) após RYGB, não havendo relatos após *Sleeve*. Quanto à abundância dos gêneros ou espécies de bactérias no pós-operatório de RYGB, verificou-se acréscimo no filo F (*Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Veillonella*), A (*Bifidobacterium*) e B (*Bacteroides*) e decréscimo de P (*Escherichia*) e F (*Faecalibacterium prausnitzii*). Após *Sleeve*, houve aumento de A (*Fusobacterium*), F (*Faecalibacterium* e *Clostridium*), B (*Butyrivimonas*) e ocorreu diminuição de A (*Bifidobacterium*), F (*Ruminococcus* e *Faecalibacterium prausnitzii*) e P (*Sutterella*). No período pós-cirúrgico entre 1 mês à 8 anos de RYGB e de *Sleeve*, houve em comum o aumento de F (*Roseburia intestinalis*, *Streptococcus lutaciae*, *Gemella*, *Granulicatella* e *Lachnospiraceae*) e P (*Haemophilus*, *Klebsiella* e *Escherichia coli*). No estudo transversal, observou-se consumo reduzido de fibras dietéticas em mulheres com obesidade, indicando baixa variedade e quantidade insuficiente de fenólicos. Os dados deste estudo indicam forte correlação positiva entre ácidos fenólicos com F e razão F/B, apesar de não apresentarem significância estatística. Sugere correlação fraca e significativa entre resveratrol e razão F/B, de quercetina com *Verrucomicrobia* e de ácidos fenólicos com A, *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia*. Verificou-se correlação negativa fraca para A com colesterol total (CT) e triglicerídeos e para *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia* com triglicerídeos, apesar de não apresentarem significância estatística. Resultado estatisticamente significativo foi apresentado entre F e razão F/B com idade, embora a correlação entre essas variáveis seja considerada muito fraca. **CONCLUSÃO:** As modificações em

relação aos filos de bactérias intestinais após a CB variam de acordo com a técnica cirúrgica e o período pós-operatório analisado. As alterações verificadas em relação aos filos não podem ser extrapoladas para os gêneros. Em relação ao consumo de compostos fenólicos, estes parecem contribuir para a modificação da MI dentro do contexto da alimentação, não havendo ainda relação clara em termos da substância em si ou do tempo de permanência das diferenças observadas.

PALAVRAS-CHAVE: microbiota intestinal, cirurgia bariátrica, estudos clínicos, compostos fenólicos.

ASSOCIATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTES PROFILE WITH
BARIATRIC SURGERY AND THE CONSUMPTION OF PHENOLIC
COMPOUNDS IN OBESITY

Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra

February/2021

Advisors: Eliane Lopes Rosado

Fernanda Mattos

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obesity is a chronic non-communicable, metabolic, inflammatory, complex and multifactorial disease. In cases of severe obesity, bariatric surgery (BS) has been considered one of the most effective treatments for weight reduction and maintenance in the long term, and one of the possible explanations would be the modification of the gut microbiota (GM). Diet is one of the main factors promoting homeostasis, and polyphenols can be helpful in the treatment of obesity because they can be metabolized as prebiotic substances. However, the impact of consumption of phenolics and BS on the diversity and proportion of bacteria or genus of intestinal bacteria are still inconclusive and contradictory. **OBJECTIVE:** Identify changes in GM after BS in individuals with obesity and, later, verify the association between phenolic consumption and the profile of GM. **METHODS:** For objective 1, a systematic literature review was conducted by two reviewers in October 2020, in the databases Pubmed, Scopus, Web of Science and Lilacs. The language was restricted to English, Spanish and Portuguese. The terms used for the search consisted of “bariatrics”, “gastroplasty”, “bariatric surgery”, “gastric bypass”, “jejunoileal bypass”, “stomach stapling”, “microbiot”, “microbiom”, “gastrointestinal flora”, “flora gut ”, “intestinal flora ”, “gastrointestinal microflora ”and “bacteria enteric ”, using the Boolean operators “AND” and “OR”. Sixteen studies that analyzed the profile of GM in adults and the elderly with obesity and submitted to BS were included. For objective 2, in the cross-sectional study, thirty adult women diagnosed

with grade I obesity were included. Anthropometric, laboratory, dietary and GM composition variables were analyzed. The three-day food record was used, including phenolic compounds estimated based on the Brazilian Food Composition Table (TACO) (2011), Phillipi (2002) and United States Department of Agriculture (USDA) (2007) and quantified by the website Phenol-Explorer 3.6. GM analysis was performed using the RT-qPCR method, through the detection of 16S rRNA genes. The data were analyzed using SPSS 22.0. **RESULTS:** Sixteen studies that analyzed the profile of GM in adults and the elderly with obesity and submitted to BS were included. In the systematic review, there was variation in the predominance of phyla of intestinal bacteria, however, most reported an increase in *Bacteroidetes* (B), *Proteobacteria* (P) and diversity, but the *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) ratio was shown high in some studies and decreased in others with both the RYGB and Sleeve techniques. There was a reduction in the relative proportion of F in patients undergoing RYGB and Sleeve. There was an increase in *Actinobacteria* (A) after RYGB, with no reports after Sleeve. As for the abundance of genera or bacteria in the postoperative period of RYGB, there was an increase in the phylum F (*Roseburia*, *Faecalibacterium* and *Veillonella*), A (*Bifidobacterium*) and B (*Bacteroides*) and a decrease in P (*Escherichia*) and F (*Faecalibacterium prausnitzii*). After Sleeve, there was an increase in A (*Fusobacterium*), F (*Faecalibacterium* and *Clostridium*), B (*Butyricimonas*) and a decrease in A (*Bifidobacterium*), F (*Ruminococcus* and *Faecalibacterium prausnitzii*) and P (*Sutterella*). In the post-surgical period of RYGB and Sleeve, there was a common increase in F (*Roseburia intestinalis*, *Streptococcus lutaciae*, *Gemella*, *Granulicatella* and *Lachnospiraceae*) and P (*Haemophilus*, *Klebsiella* and *Escherichia coli*). In the cross-sectional study, reduced consumption of dietary fibers was observed in women with obesity, indicating a low variety and insufficient amount of phenolics. The data in this study indicate a strong positive correlation between phenolic acids with F and F/B ratio, despite not showing statistical significance. It suggests a weak and significant correlation between resveratrol and the F/B ratio, quercetin with *Verrucomicrobia* and phenolic acids with A, *Gammaproteobacteria* and *Verrucomicrobia*. There was a weak negative correlation for A with total cholesterol (TC) and triglycerides and for *Gammaproteobacteria* and *Verrucomicrobia* with triglycerides, despite not showing statistical significance. Statistically significant result was presented between F and F/B ratio with age, although the correlation between these variables is considered very weak. **CONCLUSION:** The changes in relation to the phyla of intestinal bacteria after BS vary according to the surgical technique and the postoperative period

analyzed. The changes observed in relation to the phyla cannot be extrapolated to the genders. Regarding the consumption of phenolic compounds, these seem to contribute to the modification of the GM within the context of food, with no clear relationship yet in terms of the substance itself or the length of time the differences are observed.

KEYWORDS: intestinal microbiota, bariatric surgery, clinical studies, phenolic compounds.

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Aspectos de interesse para seleção inicial dos artigos	43
Quadro 2 – Estratégia de busca Pubmed	44
Quadro 3 – Estratégia de busca Scopus	44
Quadro 4 – Estratégia de busca Web of Science	44
Quadro 5 – Estratégia de busca Lilacs	44
MANUSCRITO 1	
Quadro 1 – Comparação de <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , razão <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i> e bactérias específicas entre as cirurgias RYGB e <i>Sleeve</i>	58
Quadro 2 – Comparação de <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , diversidade e bactérias específicas entre as cirurgias RYGB e <i>Sleeve</i>	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Obesidade, resistência à insulina e resposta inflamatória	25
Figura 2 – Técnica cirúrgica de <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux (RYGB)	29
Figura 3 – Gastrectomia Vertical (<i>Sleeve</i>)	30
Figura 4 – Esquema Geral do Estudo	49
MANUSCRITO 1	
Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos	57

ÍNDICE DE TABELAS

MANUSCRITO 1

Tabela 1 – Aspectos de interesse para seleção inicial dos artigos	56
--	----

MANUSCRITO 2

Tabela 1 – Caracterização nutricional das mulheres participantes do estudo (N=30)	75
--	----

Tabela 2 – Consumo energético e de macronutrientes das participantes do estudo (N=30)	76
--	----

Tabela 3 – Perfil de bactérias intestinais das participantes do estudo (N=30)	76
--	----

Tabela 4 – Consumo de compostos fenólicos das participantes do estudo (N=30)	76
---	----

Tabela 5 – Associação entre o perfil das bactérias intestinais e média do consumo de compostos fenólicos das participantes do estudo (N=30)	78
--	----

Tabela 6 – Associação entre o perfil das bactérias intestinais e a média de idade, CT e triglicérides das participantes do estudo (N=30)	79
---	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I – Registro no PROSPERO	103
Anexo II – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro	107
Anexo III – Registro do estudo no <i>Clinical Trial</i>	110
Anexo IV – Registro alimentar de três dias	111

ÍNDICE DE APÊNDICES

Apêndice I – Instrumento de extração de dados para revisão sistemática	113
Apêndice II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	115
Apêndice III – Orientações para preenchimento do registro alimentar de três dias	118
Apêndice IV – Protocolo para avaliação antropométrica	119
Apêndice V – Questionário de dados gerais	121
Apêndice VI – <i>Checklist</i> do registro alimentar de três dias	126

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A – *Actinobacteria*

AGMI – Ácidos Graxos Monoinsaturados

AGPI – Ácidos Graxos Poli-insaturados

AgRP – Proteína Relacionada à Agouti

AGS – Ácidos Graxos Saturados

B – *Bacteroidetes*

BGA – Banda Gástrica Ajustável

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

C – Colesterol

CAM – carboidratos acessíveis à microbiota

CART – transcrição regulada por cocaína e anfetamina

CB – Cirurgia Bariátrica

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CFM – Conselho Federal de Medicina

CT – Colesterol Total

D – Diversidade

DM – Diabetes *Mellitus*

DM2 – Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

F – *Firmicutes*

F/B – *Firmicutes/Bacteroidetes*

GC – Grupo Controle

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c – Hemoglobina Glicada

HDL – *High Density Lipoprotein* Cholesterol (Lipoproteína de Alta Densidade Cholesterol)

HOMA-IR – *Homeostasis Model Assessment Resistance Insulin* (Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina)

IBP – Inibidor de Bomba de Próton

IMC – Índice de Massa Corporal

IMPG – Laboratório de Biologia de Anaeróbios do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes

INJC – Instituto de Nutrição Josué de Castro

Kcal – Quilocalorias

Kg – Quilos

LACFAR – Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia

LANUTRI – Laboratório de Avaliação Nutricional

LDL-c – *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Baixa Densidade Colesterol)

LPS – Lipopolissacarídeos

MEDLINE – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica

MI – Microbiota Intestinal

NPY – Neuropeptídio Y

OMS – Organização Mundial da Saúde

P – *Proteobacteria*

PC – Perímetro da Cintura

PF – Peso Fresco do Alimento

PO – Pós-operatório

POF – Pesquisa de Orçamento Familiar

POMC – Pró-ópiomelanocortina

r – Relação

RT-qPCR – Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real

RYGB – *Bypass* Gástrico em Y de Roux

SBCBM – Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

SIBO – Supercrescimento Bacteriano

SM – Síndrome Metabólica

TG – Triglicerídeos

TGI – Trato gastrointestinal

TMAO – N-óxido de trimetilamina

TNF-alfa – Fator de Necrose Tumoral Alfa

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VLDL-c – *Very-low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Muita Baixa Densidade)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1. Obesidade	22
2.1.1. Definição e classificação	22
2.1.2. Etiopatogenia e complicações	23
2.1.3. Tratamento da obesidade	25
2.2. Cirurgia bariátrica	26
2.2.1. Definição e classificação	26
2.2.2. Indicações para cirurgia	31
2.3. Microbiota intestinal	32
2.3.1. Fatores relacionados à formação e modulação da microbiota intestinal e complicações associadas à disbiose	32
2.3.2. Microbiota intestinal na obesidade e relação com a dieta	35
2.3.3. Compostos fenólicos na obesidade e sua influência na microbiota intestinal	37
2.3.4. Microbiota intestinal no pós-operatório da cirurgia bariátrica	39
3. JUSTIFICATIVA	42
4. OBJETIVOS	42
4.1. Objetivo geral	42
4.2. Objetivos específicos	42
4.2.1 Objetivo 1	42
4.2.2 Objetivo 2	43
5. MÉTODOS	43
5.1. Manuscrito 1	43
5.1.1. Modelo de estudo	43
5.1.2. Estratégias de busca	44
5.1.3. Critérios de inclusão	45
5.1.4. Critérios de exclusão	45
5.1.5. Registro na base internacional de registros prospectivos de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO	46
5.1.6. <i>Rayyan</i> QCRI	46
5.1.7. Extração dos dados	47

5.2. Manuscrito 2	47
5.2.1. Considerações éticas	47
5.2.2. Casuística e Recrutamento	47
5.2.3. Desenho do estudo	48
5.2.4. Avaliação do consumo alimentar	49
5.2.5. Avaliação do consumo e quantificação dos compostos fenólicos	50
5.2.6. Variáveis antropométricas	50
5.2.7. Variáveis laboratoriais	51
5.2.8. Análise da microbiota por meio das fezes	51
5.2.9. Análises estatísticas	52
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
6.1. Manuscrito 1	53
6.2. Manuscrito 2	69
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

1 – INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível e multifatorial, resultante da interação entre fatores ambientais, genéticos e estilo de vida (ABESO, 2016; HEINDEL; NEWBOLD; SCHUG, 2015; KWAIFA et al., 2020). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), consiste em um acúmulo excessivo de gordura corporal com potencial prejuízo à saúde. Considerada um dos principais problemas de saúde pública no mundo, sua prevalência tem aumentado acentuadamente nas últimas décadas (WHO, 1997, 2016).

Uma alarmante estimativa global evidenciou que a população com excesso de tecido adiposo praticamente dobrou desde 1980 e triplicou entre 1975 e 2016 (WHO, 2014). Em 2016, a OMS estimou 1,9 bilhão de adultos com excesso de peso e 650 milhões com obesidade, representando 13% da população mundial. Até 2025, a projeção é de aproximadamente 2,3 bilhões de adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25,0 e 29,9 Kg/m² e mais de 700 milhões com IMC igual ou superior a 30 Kg/m² em todo o mundo (WHO, 2016).

No Brasil, de acordo com a pesquisa realizada em 2019 pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), foi observado aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade em adultos, com crescimento de 67,8% de brasileiros obesos entre os anos de 2016 e 2018 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A obesidade é considerada a quinta maior causa de outras doenças crônicas não transmissíveis, sendo fator de risco para complicações cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica (SM) (ARPÓN et al., 2019; BENOMAR; TAOUIS, 2019; CHANG; CHAVAN; PAVLOV, 2019; KWAIFA et al., 2020; LIU; NIKOLAJCZYK, 2019; OUSSAADA et al., 2019; SINDHU et al., 2019; YU et al., 2019; ZHOU; URSO; JADEJA, 2020).

Estudos em animais e humanos sugerem que o excesso de peso corporal também pode estar relacionado com alterações na função e na composição da microbiota intestinal (MI) (CIOBÂRCĂ et al., 2020a; RAY, 2018; VAN DE WOUW et al., 2017; YU et al., 2019; ZHOU; URSO; JADEJA, 2020). A MI é formada por um consórcio de microrganismos presente no intestino, onde é estimado ter cem vezes mais genes do que o genoma humano, sendo considerada um órgão metabólico (BACKHED et al., 2004; MEDINA et al., 2017). Nos últimos anos, evidências científicas vêm mostrando que a MI

pode ser impactada pelo tecido adiposo, pela cirurgia bariátrica (CB) e pela alimentação, em especial pelo consumo de compostos fenólicos que poderia levar à efeitos benéficos na saúde humana, contribuindo para o equilíbrio da MI (CARRERA-QUINTANAR et al., 2018; KAWABATA; YOSHIOKA; TERAQ, 2019a; MEDINA et al., 2017; PAJECKI et al., 2019a).

Esses componentes da dieta são metabólitos secundários de plantas e podem ser encontrados de forma ampla na maioria dos alimentos de origem vegetal, tais como frutas, cacau, café, nozes, sementes, entre outros (CARRERA-QUINTANAR et al., 2018). Alguns autores sugerem que suas ações como agentes prebióticos, antioxidantes e anti-inflamatórias podem auxiliar na modificação da proporção de bactérias intestinais e na homeostase da MI, sendo considerado um promissor coadjuvante no tratamento da obesidade (CASTRO-BARQUERO et al., 2018; CUEVA et al., 2017).

Por ser uma doença crônica e multifatorial, o tratamento da obesidade é complexo e envolve equipe multidisciplinar (PEREIRA et al., 2019a). Em casos de IMC igual ou acima de 40 kg/m², o procedimento cirúrgico tem sido considerado um dos tratamentos mais eficazes para redução e manutenção de peso ao longo do tempo (ABESO, 2016; ALBAUGH et al., 2017; CIOBÂRCĂ et al., 2020a; FURET et al., 2010; PALMISANO et al., 2019).

O tratamento cirúrgico da obesidade pode estar associado à diminuição dos índices de mortalidade e de riscos metabólicos, aumento da qualidade de vida e remissão e controle de doenças (ABESO, 2016; ALBAUGH et al., 2017; CAMPISCIANO et al., 2018a; COSTA et al., 2008a). Dentre os procedimentos bariátricos reconhecidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), é possível citar derivação gastrojejunal em Y de Roux (RYGB) e gastrectomia vertical (*Sleeve*) (BRASIL, 2015).

A CB é considerada um possível modulador da MI devido às alterações anatômicas e fisiológicas no intestino. Essas modificações parecem desempenhar um papel importante na perda de peso e em mudanças metabólicas no pós-operatório (CAMPISCIANO et al., 2018a, 2018b; MEDINA et al., 2017; PAJECKI et al., 2019a; PEREIRA et al., 2019a).

Após o procedimento cirúrgico, já foram observadas alterações na diversidade e proporção de bactérias intestinais incluindo a diminuição relativa da abundância de *Firmicutes* (F) e aumento de *Bacteroidetes* (B) e *Proteobacteria* (P) (CIOBÂRCĂ et al., 2020a). Contudo, os possíveis efeitos da CB na diversidade e proporção de bactérias intestinais incluindo F, B e razão F/B ainda são inconclusivos e contraditórios (ARON-

WISNEWSKY et al., 2019; MEDINA et al., 2017).

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática para caracterização da MI de adultos e idosos com obesidade e submetidos à CB e, paralelamente, em estudo transversal analisar a associação entre o consumo de compostos fenólicos e o perfil da MI de mulheres com obesidade.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

2.1.1 Definição e classificação

A obesidade é uma doença crônica não transmissível, metabólica, inflamatória, complexa e multifatorial que resulta da interação entre fatores ambientais, genética e estilo de vida, incluindo padrão alimentar e sedentarismo (ABESO, 2016; HEINDEL; NEWBOLD; SCHUG, 2015; KWAIFA et al., 2020). Segundo a OMS, consiste em acúmulo excessivo de gordura corporal com potencial prejuízo à saúde. É considerada uma epidemia global e contribui para a morbimortalidade mundial (BENOMAR; TAOUIS, 2019; WHO, 1997).

O diagnóstico de obesidade pode ser estabelecido pelo método quantitativo denominado IMC, que é definido pela divisão do peso em quilogramas (Kg) pela altura em metros (m) elevada ao quadrado (ABESO, 2016; KOPELMAN, 2000). A classificação do IMC é importante para comparações entre populações, identificação de grupos com maior risco de complicações clínicas e para o estabelecimento de prioridades no tratamento individual ou coletivo (WHO, 2000).

Segundo padrões internacionalmente estabelecidos para adultos descendentes de europeus, os pontos de corte de IMC são definidos de acordo com a adiposidade e o risco de mortalidade ou doenças crônicas, conforme a seguir: sobrepeso de 25,0 a 29,9 Kg/m² (risco pouco elevado), obesidade grau I de 30 a 34,99 Kg/m² (risco elevado), obesidade grau II de 35 a 39,99 Kg/m² (risco muito elevado), obesidade grau III de 40 a 49,99 Kg/m² (risco muitíssimo elevado), superobesidade de 50 a 59,99 Kg/m² e super superobesidade quando o valor for igual ou superior a 60 Kg/m² (RENQUIST, 1997; WHO, 2000).

O IMC é um índice antropométrico comumente utilizado em pesquisas de saúde e prática clínica por ser um método prático, não invasivo, simples e isento de custo (LEE et al., 2014). Como limitações, não distingue massa gordurosa de massa magra e pode ser

menos preciso para estimar obesidade visceral, considerada um potencial fator de risco para doenças metabólicas. Também não reflete a distribuição da massa corporal, que é influenciada por fatores como idade, sexo e etnia (ABESO, 2016; HUNG et al., 2017).

Para um melhor diagnóstico do estado nutricional de indivíduos ou populações, é recomendado que o IMC seja combinado a outros métodos de avaliação antropométrica e de composição corporal, que também possuem suas vantagens e desvantagens (BAGNI; BARROS, 2012; LEE et al., 2014). Adicionalmente, podem ser utilizados perímetros corporais como cintura e pescoço, relação cintura-quadril, dobras cutâneas (dependendo do grau de obesidade) e avaliação da composição corporal (ABESO, 2016; JEHAN et al., 2017; KOPELMAN, 2000, 2000; KYLE et al., 2004; WHO, 2011).

2.1.2 Etiopatogenia e complicações

A etiologia da obesidade está associada a um conjunto de fatores que se inter-relacionam e se potencializam por questões econômicas, culturais, ambientais, mecanismos genéticos, condições comportamentais e sociais (BEZERRA et al., 2017; CHATTERJEE; GERDES; MARTINEZ, 2020; KOPELMAN, 2000). Também influenciam no acúmulo de tecido adiposo e na obesidade a qualidade do sono, tabagismo, alcoolismo e determinados medicamentos psiquiátricos, corticoides, insulina, bloqueadores beta-adrenérgicos, entre outros. Alterações na MI, globalização, urbanização, hábitos alimentares inadequados e desregulação do controle hipotalâmico de fome e saciedade também podem ser considerados na alteração do balanço energético (ABESO, 2016; VALK et al., 2019; YU et al., 2019; ZHOU; URSO; JADEJA, 2020).

A ingestão alimentar e, conseqüentemente, o peso corporal são controlados por sinais e circuitos neuronais, por meio de nutrientes da dieta e hormônios como leptina, adiponectina, insulina (considerados anorexígenos, por reduzir o apetite) e grelina (que é orexígeno, estimulando a alimentação). Esse mecanismo neuroendócrino ocorre de forma conjunta e bidirecional, pela ligação à receptores específicos localizados no núcleo arqueado do hipotálamo denominados neuropeptídeo Y/proteína relacionada à agouti (NPY/AgRP) e pró-opiomelanocortina/transcrição regulada por cocaína e anfetamina (POMC/CART). Dessa forma, os sinais neurais são recebidos e transmitidos para órgãos periféricos e vice-versa (LEE; MATTSON, 2014). Na obesidade, o excesso de tecido adiposo, inflamação crônica de baixo grau, que consiste em um mecanismo de defesa à estímulos prejudiciais como proliferação de patógenos e lesão tecidual, e possível resistência à leptina e insulina podem levar à prejuízos na sinalização hormonal, nos

sistemas de fome e saciedade, aumento de peso corporal, desenvolvimento de doenças metabólicas e mudanças no comportamento alimentar, incluindo hiperfagia (AL-NAJIM; DOCHERTY; LE ROUX, 2018).

Modificação dos hábitos alimentares para um padrão dietético denominado “ocidental”, caracterizado pelo consumo habitual de produtos com quantidade insuficiente de nutrientes e alta densidade calórica, também favorece o desenvolvimento da obesidade (DE LUCENA et al., 2020; MCKAY et al., 2020). Este padrão ocidentalizado apresenta alta frequência no consumo de alimentos industrializados (processados e ultraprocessados), pobre em fibras dietéticas e ricos em lipídios saturados, açúcares, xarope de milho com alto teor de frutose, bebidas adoçadas e refrigerantes. Em consequência, pode estar relacionado à deficiências nutricionais e modificação na homeostase energética (BENOMAR; TAOUIS, 2019; MA et al., 2017; MULLEE et al., 2019; SATOKARI, 2020; SERGI et al., 2020).

Sabe-se que o aumento da ingestão calórica e a diminuição do gasto energético podem levar à um balanço energético positivo. Esse desequilíbrio favorece maior armazenamento de triacilglicerol nos adipócitos, que aumentam de volume, acumulando e secretando grandes quantidades de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (CHANG; CHAVAN; PAVLOV, 2019; CUSSOTTO et al., 2020; LIU; NIKOLAJCZYK, 2019; SINDHU et al., 2019). A alteração da composição e da função dos adipócitos na obesidade está associada à modificações de células imunes, especialmente relacionadas ao tecido adiposo branco. Esse mecanismo leva ao aumento da expressão da proteína quimioatraente de monócitos 1, por estímulo de células endoteliais, infiltração de macrófagos e neutrófilos e amplificação da resposta inflamatória local e sistêmica pela produção de interleucinas 1 e 6 e do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa) (LIU; NIKOLAJCZYK, 2019). Em níveis elevados, esses marcadores inflamatórios podem causar prejuízos na funcionalidade de órgãos e tecidos importantes para a regulação metabólica incluindo fígado, músculos, intestino e hipotálamo, contribuindo para a redução da produção de adiponectina, resistência à insulina e estímulo da lipólise, conforme figura 1 (KWAIFA et al., 2020; RAY, 2018; SINDHU et al., 2019; YU et al., 2019).

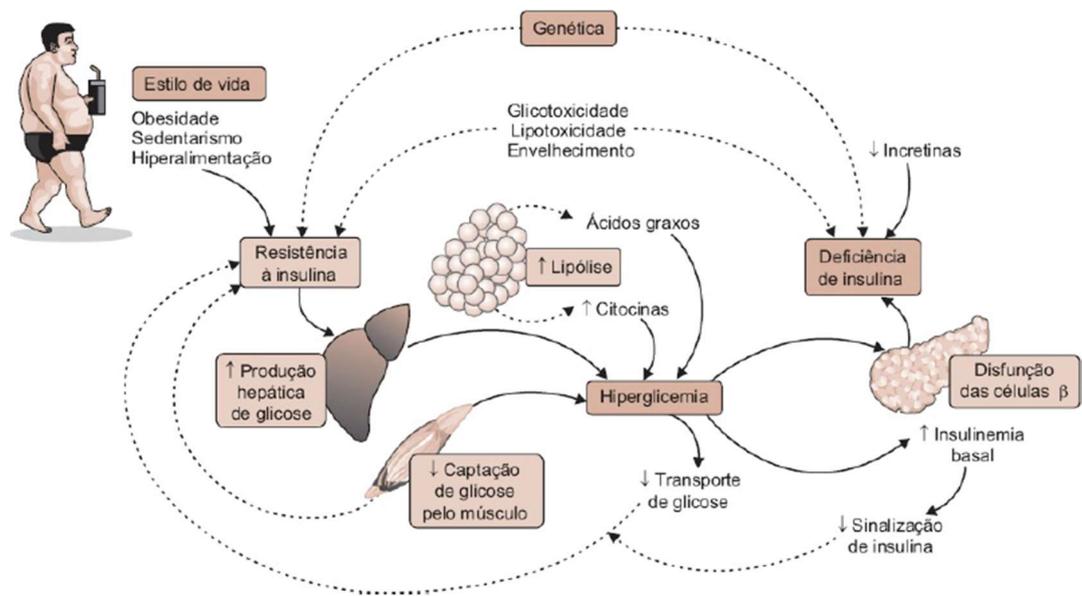


Figura 1 – Obesidade, resistência à insulina e resposta inflamatória

Fonte: MANCINI *et al.*, (2015)

Caracterizada pela inflamação crônica de baixo grau, a obesidade é a quinta maior causa de outras doenças crônicas não transmissíveis no mundo, sendo fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de complicações clínicas e alterações endócrinas e metabólicas (KALLIGEROS *et al.*, 2020; OUSSAADA *et al.*, 2019; RYAN; CAPLICE, 2020). O IMC elevado tem sido relacionado à morbidades secundárias como desenvolvimento e progressão de DM2, SM, doenças cardiovasculares, HAS, doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemias, alguns tipos de câncer, redução da longevidade e da qualidade de vida, problemas psicossociais, colelitíase, apneia obstrutiva do sono, desregulação hormonal, osteoartrite, depressão, doenças pulmonares, hérnia, síndrome do ovário policístico, infertilidade e alteração na função e composição da MI (ARPÓN *et al.*, 2019; BENOMAR; TAOUIS, 2019; CIOBÂRCĂ *et al.*, 2020a; GARRUTI, 2017; KOPELMAN, 2000; LIU; NIKOLAJCZYK, 2019; RAY, 2018; VAN DE WOUW *et al.*, 2017; WHO, 2000; YU *et al.*, 2019; ZHOU; URSO; JADEJA, 2020).

2.1.3 Tratamento da obesidade

Por se tratar de uma doença crônica que não tem cura, que predispõe ao risco de complicações e diminuição da expectativa de vida, o tratamento da obesidade deve ser contínuo e envolver equipe multidisciplinar (COUTINHO, 1999; PEREIRA *et al.*, 2019a). Recomenda-se o acompanhamento integrado com diferentes profissionais,

incluindo nutricionista, endocrinologista, cirurgião, psicólogo, psiquiatra, enfermeira, educador físico, entre outros (COSTA et al., 2008a).

Nesse contexto, a melhora nos parâmetros de saúde deve ir além da simples perda de peso (PEREIRA et al., 2019a). Os principais objetivos do tratamento da obesidade devem abranger remissão de doenças secundárias, perda, estabilização e manutenção de peso saudável, prevenção de ganho de peso corporal e benefícios na qualidade de vida (COUTINHO, 1999). Para atingir resultados satisfatórios, a abordagem deve ser individualizada e englobar modificações de comportamento e de hábitos alimentares (ABESO, 2016).

Abordagens como dietoterapia, psicoterapia, farmacoterapia, atividade física e intervenção cirúrgica podem ser consideradas e são reconhecidas pela Diretriz Brasileira de Obesidade, elaborada pela Associação Brasileira de Estudo da Obesidade e da SM (COUTINHO, 1999). As terapias disponíveis devem ser escolhidas considerando histórico familiar, estado de saúde do paciente, segurança, benefícios e efeitos adversos (ABESO, 2016).

Em alguns tratamentos, intervenções no estilo de vida como exercício físico vigoroso e restrição alimentar podem ser eficazes, mas resultar em modesta perda de peso corporal não sustentada em longo prazo (ALBAUGH et al., 2017). Dada a urgência da necessidade de emagrecimento pela possível remissão de doenças associadas à obesidade como DM2 e HAS, aumento da longevidade, melhoria na qualidade de vida e redução do risco de mortalidade, a CB pode ser considerada de acordo com quatro critérios: IMC, idade, comorbidades e tempo de doença (SBCBM, 2019).

2.2 Cirurgia bariátrica

2.2.1 Definição e classificação

A CB consiste em todas as técnicas de procedimentos cirúrgicos do trato digestório com respaldo científico, visando a redução de peso corporal em indivíduos com obesidade. Em 2007, o termo “cirurgia metabólica” foi acrescentado à sigla da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) e corresponde à manipulação operatória de um órgão normal ou sistema orgânico para atingir potencial ganho de saúde (PEREIRA et al., 2019a).

As primeiras tentativas cirúrgicas para controle de peso corporal ocorreram na década de 1950, na Suécia (CIOBÂRCĂ et al., 2020a). Complicações precoces e tardias

no que diz respeito à síndrome do intestino curto e supercrescimento bacteriano foram relatadas nos procedimentos iniciais. Com o avanço das técnicas, entre 1980 e 1990, os efeitos metabólicos da CB começaram a ser observados (especialmente no metabolismo da glicose e em comorbidades associadas à obesidade) (PEREIRA et al., 2019a).

A CB é considerada um dos tratamentos mais eficazes, em casos de obesidade grave, para redução e manutenção de peso em longo prazo, que pode compreender período superior à um ou cinco anos conforme diferentes autores (ALBAUGH et al., 2017; CIOBÂRCĂ et al., 2020a; FURET et al., 2010; LEE et al., 2019a; PALMISANO et al., 2019; WERLING et al., 2013). Caso o paciente não possua obesidade grave, é sugerido tratá-lo com modificações no estilo de vida, com ou sem medicamento, antes de considerar a intervenção cirúrgica (ABESO, 2016).

A história a CB no Brasil iniciou em 1970, pelo cirurgião Salomão Chaib, por meio de técnicas de derivações jejuno-ileais do tipo Payne na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Em 1980, o cirurgião americano Edward E. Manson foi responsável por introduzir o conceito de restrição gástrica, que levou ao desenvolvimento de outras técnicas como gastroplastia vertical e RYGB. Na década de 1990, procedimentos cirúrgicos incluindo o RYGB, foram aprimorados e passaram a oferecer maior segurança e eficácia nos resultados em período prolongado (SBCBM, 2019).

O tratamento cirúrgico da obesidade tem sido associado à diminuição dos índices de mortalidade e de riscos metabólicos e aumento da qualidade de vida (ABESO, 2016; CAMPISCIANO et al., 2018a; COSTA et al., 2008a). Ainda está associado à diversos benefícios como a remissão e controle de comorbidades, tais como: resistência à insulina, doenças cardiovasculares, risco de câncer, esteatose hepática gordurosa não alcoólica, HAS e DM2 (ALBAUGH et al., 2017).

O Brasil é considerado o segundo país do mundo em realização de CB, alcançando 100 mil procedimentos ao ano. Entre 2012 e 2016, o número de cirurgias bariátricas aumentou 46,7%. Pelo Sistema Único de Saúde, esse percentual foi ampliado em 215%, no período entre 2008 e 2017. Apesar das estimativas em ascensão, acredita-se que menos de 1% dos candidatos à referida operação seja atendido atualmente (SBCBM, 2019). Conforme dados recentes da SBCBM, há aproximadamente 4,9 milhões de pessoas elegíveis para CB no Brasil (SBCBM, 2018).

Com relação às técnicas cirúrgicas, podem ser classificadas de acordo com o mecanismo de ação e são classificadas em restritivas, disabsortivas ou mistas (ALMEIDA; ZANATTA; REZENDE, 2012). Na primeira, ocorre a restrição da

quantidade de alimentos no estômago e induz saciedade precoce. A segunda pode alterar significativamente a absorção dos alimentos no intestino delgado e a terceira é caracterizada pela restrição na capacidade de alimentos no estômago (SBCBM, 2017a).

Conforme a Resolução 2.131 de 2015, os procedimentos bariátricos reconhecidos pelo CFM são: balão intragástrico, banda gástrica ajustável, cirurgia de Scopinaro ou “Switch duodenal”, *Sleeve* e RYGB (BRASIL, 2015).

O RYGB, também denominado gastroplastia com desvio intestinal ou derivação gástrica em Y de Roux, é o procedimento mais realizado no Brasil correspondendo a 75% das cirurgias bariátricas. Estudado desde a década de 60, é considerado eficaz por induzir a perda de 70 a 80% do excesso de peso inicial e pela possível reversão de doenças relacionadas à obesidade (PAJECKI et al., 2019a; PALMISANO et al., 2019; SBCBM, 2017a). Também tem sido associado à melhora do estado metabólico e inflamatório no período pós-cirúrgico (FURET et al., 2010; KONG et al., 2013).

Trata-se de um procedimento misto predominantemente restritivo, no qual as alças intestinais são divididas em três segmentos denominados alça: biliopancreática (que fica excluída da passagem de alimentos), alimentar (responsável por conduzir os alimentos sem as secreções biliopancreáticas) e comum (que associa o conteúdo da alça alimentar e biliopancreática) (PEREIRA et al., 2019a). Em resumo, ocorre o grampeamento de uma parte do estômago, criando-se uma bolsa gástrica de aproximadamente 30 mililitros (ml), que permanece com fluxo de nutrientes. O estômago restante, denominado remanescente gástrico, é removido do contato com nutrientes e uma porção do jejuno é seccionada e conectada à bolsa gástrica. A continuidade intestinal ocorre pela conexão jejunojejunostomia e o intestino distal remanescente é chamado de canal comum, conforme a figura 2 (ALBAUGH et al., 2017).



Figura 2 – Técnica cirúrgica de *Bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB)

Fonte: SBCBM, 2019

O RYGB apresenta vantagens como perda de peso adequada por longo prazo, que em geral é considerado a partir de 1 ano de pós-operatório, sendo capaz de tratar a doença do refluxo gastroesofágico. Pode ainda contribuir para melhora de complicações associadas à obesidade e aumento da qualidade de vida, além de ser uma técnica potencialmente reversível (LEE et al., 2019a). As taxas de complicações no pós-operatório são consideradas aceitáveis, com desfechos negativos, incluindo fístula, obstrução intestinal e tromboembolismo, variando entre 10 e 17%. O percentual de reoperação é de aproximadamente 7% e de mortalidade, entre 0,08 e 0,35%. Em estudo de coorte retrospectivo com amostra de 1.051 pacientes submetidos à RYGB, observou-se 3,8% de complicações, 2,6% de reoperação e 0,6% de óbito (BRASIL, 2015; STOLL et al., 2016).

As modificações funcionais e hormonais no tubo digestivo favorecem o controle ou reversão de comorbidades metabólicas, especialmente DM2, e os efeitos metabólicos parecem ocorrer independente da perda de peso. Outro benefício é a modificação da produção de hormônios pelo desvio do intestino, favorecendo o aumento da saciedade, menor ingestão de alimentos e controle de HAS (BRASIL, 2015; SBCBM, 2017a).

As desvantagens incluem complexidade da técnica, limitação ao acesso do estômago para exames radiológicos e endoscópicos e maior probabilidade de anemia ferropriva e deficiência proteica, comparado à outras cirurgias (BRASIL, 2015).

A gastrectomia vertical, também denominada gastrectomia em manga ou gastrectomia longitudinal, é um procedimento restritivo e metabólico (BRASIL, 2015; SBCBM, 2017b). Realizada há mais de 20 anos, possui aceitação global e leva à restrição calórica pela diminuição do volume gástrico (ARON-WISNEWSKY et al., 2019). Cerca de um ano após a cirurgia, a perda de peso parece ser maior quando comparada à banda gástrica e menor em relação à RYGB (LEE et al., 2019a).

Nesse procedimento, há remoção de aproximadamente 70% a 80% do estômago proximal ao antro e permanece somente uma parte do estômago em formato similar a um tubo com capacidade de 80 a 100 ml (SBCBM, 2017b). Não há modificação anatômica no intestino delgado e o volume gástrico diminui significativamente, como pode ser observado na figura 3 (ALBAUGH et al., 2017).

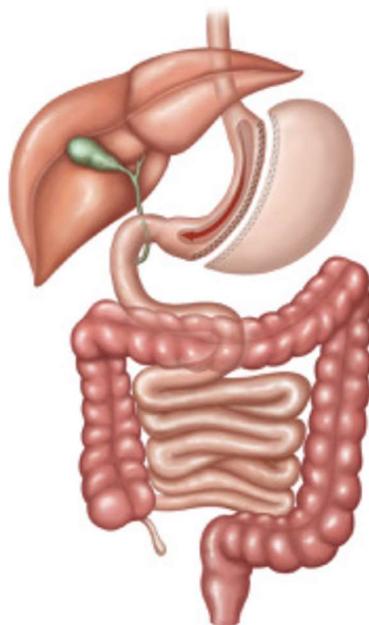


Figura 3 – Gastrectomia Vertical (*Sleeve*)

Fonte: SBCBM, 2019

A *Sleeve* promove esvaziamento gástrico acelerado, aumento da velocidade de trânsito gastrointestinal e estimulação do intestino distal de forma precoce. Esse mecanismo está relacionado a alterações hormonais como elevação de peptídeo

semelhante a glucagon 1, relacionado à saciedade. A ressecção do fundo gástrico pode modificar a grelina, mas os estudos ainda são controversos quanto ao papel desse hormônio orexígeno (associado ao aumento do apetite) na perda de peso e melhora metabólica. Ainda cabe destacar que mudanças metabólicas no pós-operatório podem estar relacionadas à elevação de sais biliares e alteração da MI (PEREIRA et al., 2019a).

Como vantagem dessa técnica cirúrgica, é possível citar a não exclusão do duodeno no trânsito alimentar, favorecendo que a absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B permaneça inalterada. Outro benefício é a provável eficácia no controle da HAS, colesterol e triglicérides (SBCBM, 2017b). Com relação às desvantagens, é irreversível e pode resultar em complicações de alta complexidade e difícil tratamento (BRASIL, 2015).

2.2.2 Indicações para cirurgia

Os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados por equipes treinadas, habilitadas especificamente para essa finalidade, observando as individualidades dos pacientes, critérios de elegibilidade e com suporte de equipe multidisciplinar (BRASIL, 2015).

O rigoroso acompanhamento desde o pré-operatório é importante para prevenção ou diminuição de complicações no pós-operatório, incluindo estenoses, fístulas, infecções, hemorragia, hérnia interna, obstrução intestinal, tromboembolismo pulmonar, síndrome de *dumping*, desnutrição proteica, anemia ferropriva e deficiências de micronutrientes (ABESO, 2016).

Em função de possíveis riscos nutricionais e de saúde, a CB possui contraindicações que incluem a dependência de drogas ilícitas ou álcool, risco anestésico e cirúrgico, quadros psicóticos e demenciais e transtorno de humor grave. Outro fator que deve ser considerado é a dificuldade no entendimento quanto ao tratamento e resultados esperados e sobre os riscos, benefícios, necessidade de acompanhamento no pós-operatório e de mudanças no estilo de vida (ABESO, 2016; BRASIL, 2015).

Independentemente da técnica utilizada, as indicações para CB estão elencadas no Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade, estabelecido pela SBCBM e publicado em 2006 (SBCBM, 2016), conforme a seguir:

Quanto ao peso corporal:

- IMC > 40 Kg/m², independentemente da presença de comorbidades;
- IMC entre 35 e 40 Kg/m², na presença de comorbidades;

- IMC entre 30 e 35 Kg/m², na presença de doenças que tenham obrigatoriamente a classificação “grave” por médico especialista na área. Nesse caso, é obrigatória a constatação de “intratabilidade clínica da obesidade” por endocrinologista.

Quanto à idade:

- Abaixo de 16 anos. Como não há estudos suficientes que corroborem para essa indicação, é necessária avaliação dos riscos pela equipe multidisciplinar e consentimento dos responsáveis;

- Entre 16 a 18 anos: sempre que houver indicação e consenso entre família e equipe multidisciplinar;

- Entre 18 e 65 anos: não há restrições quanto à idade;

- Acima de 65 anos: a avaliação é realizada de forma individualizada pela equipe multidisciplinar, levando em consideração fatores como expectativa de vida, comorbidades, risco cirúrgico e benefícios da perda de peso.

Quanto ao tempo de doença:

- É necessário apresentar IMC e comorbidades em faixa de risco há pelo menos 2 anos, ter realizado tratamentos convencionais anteriormente, além do insucesso ou recidiva de peso;

- O critério acima não se aplica em casos de pacientes com IMC maior do que 50 Kg/m² e IMC entre 35 a 50 Kg/m² com doenças de evolução progressiva ou risco elevado.

2.3 Microbiota intestinal

2.3.1 Fatores relacionados à formação e modulação da microbiota intestinal e complicações associadas à disbiose

A MI é caracterizada por um consórcio de microrganismos presente no intestino, onde é estimado ter cem vezes mais genes do que o genoma humano e 100 trilhões de bactérias (BACKHED et al., 2004; PALMISANO et al., 2019). Considerada um órgão metabólico, desempenha um importante papel em mecanismos fisiopatológicos incluindo balanço energético, estado inflamatório e metabólico e regulação na ingestão alimentar, além da metabolização de fármacos e compostos dietéticos (CAMPISCIANO et al., 2018b; MEDINA et al., 2017; PAJECKI et al., 2019a).

A composição da MI é dinâmica, predominantemente composta por bactérias anaeróbias, em maior parte (cerca de 90%) por filos F e B e, em menor grau,

Actinobacteria (A) e P (CAMPISCIANO et al., 2018b; MEDINA et al., 2017; PALMISANO et al., 2019). De acordo com a estrutura da parede celular, essas bactérias intestinais podem ser classificadas em gram positivas, como F e A, ou gram negativas, como B e P (CARVALHO; ABDALLA SAAD, 2013).

Denomina-se eubiose a relação de simbiose entre bactérias, vírus, fungos e protozoários que habitam a MI, de forma que se beneficiem (LEVY et al., 2017). Disbiose, por sua vez, é o desequilíbrio entre microrganismos do intestino, com predomínio de bactérias com maior potencial patogênico, estimulada por um conjunto de fatores ambientais e relacionado ao hospedeiro (CIOBÂRCĂ et al., 2020a; DEL BAS et al., 2018; SATOKARI, 2020; SERGI et al., 2020).

Acredita-se que a colonização bacteriana se inicie no parto, havendo mudanças graduais principalmente até os três anos idade, quando é formada uma microbiota intestinal similar à de um adulto. Nesse período, o tipo de parto e de aleitamento, introdução alimentar e o estado imunológico e metabólico do bebê parecem impactar a composição desse agregado de microrganismos presentes no intestino. Fatores microbiológicos, como bactérias ambientais e nativas, genética, estilo de vida e exposição à determinados tipos de medicamentos incluindo antibióticos também estão associados à mudanças na proporção e diversidade de bactérias intestinais (PALMISANO et al., 2019; RAUTAVA et al., 2012; TAMBURINI et al., 2016). Os inibidores de bomba de próton, por sua vez, podem estar relacionados à modificação do pH intestinal, crescimento bacteriano no intestino delgado e menor perda de peso após RYGB (WARD et al., 2014). Em contrapartida, observou-se elevação dos níveis de mucina e melhora da permeabilidade intestinal após o uso de antidiabéticos em ratos (MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, 2018).

A MI está relacionada à síntese de vitaminas e parece ser capaz de auxiliar na fermentação de carboidratos acessíveis à microbiota (CAM), incluindo polissacarídeos, frutanos e carboidratos associados à fenólicos, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, butirato e propionato) que modulam processos fisiológicos em diversos tecidos. Os nutrientes da dieta, incluindo fibras dietéticas, parecem estar associados à melhora da sensibilidade à insulina, da função hepática e do metabolismo do colesterol (CANI et al., 2019; CIOBÂRCĂ et al., 2020a).

Cabe ressaltar que o intestino tem sido destaque em pesquisas pela possível relação benéfica com sistema imunológico, adequado metabolismo de sais biliares, regulação do peso corporal e melhora da absorção de glicose, contribuindo para a

promoção de saúde (CAMPISCIANO et al., 2018b; FURET et al., 2010; MEDINA et al., 2017).

Em contrapartida, mudanças na composição e função da MI parecem associadas com prejuízo na imunidade, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, acúmulo de adiposidade e com o aumento do fator de risco para distúrbios metabólicos e cardiovasculares (CAMPISCIANO et al., 2018b; CIOBÂRCĂ et al., 2020a; FURET et al., 2010; MEDINA et al., 2017). Por meio do excesso do consumo de colina e L-carnitina, presentes em proteínas de origem animal, há estímulo da conversão hepática de trimetilamina em N-óxido de trimetilamina (TMAO). Altas concentrações plasmáticas dessa toxina urêmica podem resultar em diminuição do transporte reverso de colesterol e da síntese de sais biliares e, conseqüentemente, contribuir para aterosclerose, ataque cardíaco, insuficiência renal crônica e cardíaca, acidente vascular encefálico, HAS e DM (BROWN; HAZEN, 2018; JONSSON; BÄCKHED, 2017; KOETH et al., 2014; RAY; MAHATA; DE, 2016; ZHUANG et al., 2019).

A desregulação da MI pode contribuir para hiperfagia, em função da inibição da expressão dos hormônios intestinais anorexígenos, como peptídeo semelhante ao glucagon 1 e peptídeo YY (PYY), e favorecer a preferência pelo consumo de alimentos hiperlipídicos e ricos em carboidratos e açúcares (CARVALHO; ABDALLA SAAD, 2013). Também pode ocorrer o aumento da capacidade de coletar e armazenar a energia advinda da dieta, pela supressão do inibidor da lipoproteína lipase (LPL) circulante, denominado fator adipositário induzido pelo jejum (BACKHED et al., 2004; KOLIADA et al., 2017).

Ainda convém lembrar que o aumento da permeabilidade intestinal à componentes bacterianos do lúmen intestinal é comumente relatado em casos de disbiose e pode ocorrer pela diminuição de uma barreira composta por junções celulares apertadas, denominadas *tight junctions*, facilitando a translocação de bactérias inteiras, seus produtos e metabólitos do epitélio intestinal para a circulação sanguínea (FESTI et al., 2014; VAN DE WOUW et al., 2017). Os lipopolissacarídeos (LPS), que são grandes moléculas presentes no lúmen intestinal, derivados da membrana externa de bactérias gram-negativas, podem migrar em quantidades elevadas para a corrente sanguínea (CANI et al., 2007). LPS são integrantes essenciais da membrana externa de bactérias gram-negativas capazes de se ligarem ao receptor do tipo *Toll 4*. A resposta inflamatória ocasionada pelo aumento de LPS no plasma é denominada endotoxemia metabólica e pode desencadear vias de sinalização que levam à resposta inflamatória de forma local e

sistêmica (BRUN et al., 2007; DELZENNE et al., 2011; ELENA et al., 2009; MANCO; PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010).

Dessa forma, a MI parece contribuir para um estado de saúde ou doença pela sua possível interação com hospedeiro no que se refere à: fisiologia, metabolismo, nutrição, imunologia e patologia, incluindo a suscetibilidade à infecções, SM, DM, alergias, doenças inflamatórias e cardiovasculares, obesidade, entre outras (CAMPISCIANO et al., 2018b).

2.3.2 Microbiota intestinal na obesidade e relação com a dieta

Dados recentes sugerem que o desenvolvimento de doenças metabólicas, como obesidade, pode estar associado com alterações na composição da MI (RAY, 2018; SZE; SCHLOSS, 2016; WALTERS; XU; KNIGHT, 2014; YU et al., 2019; ZHOU; URSO; JADEJA, 2020).

Tanto bactérias gram negativas quanto gram positivas têm sido relacionadas à fisiopatologia da obesidade (DEL BAS et al., 2018). Em indivíduos com IMC igual ou acima de 30,0 Kg/m², são documentadas alterações nos filos F e B, comparados à eutróficos sugerindo o aumento de A e F e redução de B e da diversidade (CAMPISCIANO et al., 2018b; GRAHAM; MULLEN; WHELAN, 2015; KOLIADA et al., 2017; PALMISANO et al., 2019). Esse assunto é controverso tanto nos experimentos em roedores quanto em humanos (VAN DE WOUW et al., 2017). Estudo experimental em camundongos constatou maior proporção de F em roedores geneticamente obesos e aumento da razão F/B, quando comparadas à eutróficos. Em humanos com obesidade, por sua vez, há relatos de diminuição de B e modificações na proporção do filo A (FURET et al., 2010; PAJECKI et al., 2019a).

De maneira geral, a literatura sugere uma menor diversidade bacteriana e elevação da razão F/B, associados ao desenvolvimento e progressão de doenças metabólicas abrangendo obesidade e DM2, assim como aumento de P estando vinculado à distúrbios pró-inflamatórios e disbiose (CAMPISCIANO et al., 2018b; KONG et al., 2013; PAJECKI et al., 2019a; PALMISANO et al., 2019).

Dessa forma, supõe-se que o excesso de tecido adiposo pode modificar a quantidade e variabilidade de espécies bacterianas (CAMPISCIANO et al., 2018b; PALMISANO et al., 2019). Mudanças taxonômicas na MI podem contribuir para o agravamento da obesidade de várias formas, incluindo aumento da extração de energia da dieta, inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina, alteração no metabolismo

de ácidos biliares, prejuízo no sistema imunológico e na produção e absorção de micronutrientes (CIOBÂRCĂ et al., 2020a; MEDINA et al., 2017; RAY; MAHATA; DE, 2016; TURNBAUGH et al., 2006).

A dieta pode levar, de forma direta ou indireta, à alterações rápidas, porém transitórias, na diversidade de bactérias e no funcionamento da MI. Essas modificações podem ocorrer dentro de quatro dias, de acordo com o padrão dietético (PALMISANO et al., 2019). Portanto, a alimentação parece desempenhar um papel fundamental na composição da MI, modulando a quantidade e diversidade de substratos necessários para o desenvolvimento bacteriano (CIOBÂRCĂ et al., 2020a).

Há relatos de que a dieta ocidental, rica em lipídios saturados e trans, proteína de origem animal e produtos industrializados e com baixo teor de fibras dietéticas e compostos bioativos, esteja associada à disbiose (CIOBÂRCĂ et al., 2020a; SATOKARI, 2020; SERGI et al., 2020). Um padrão de alimentação desequilibrado em qualidade e proporção de macronutrientes possui caráter pró-inflamatório. Esse consumo habitual pode levar ao aumento de LPS na corrente sanguínea, favorecendo a ativação de vias inflamatórias pela liberação de citocinas na corrente sanguínea como interleucina 6, leptina, resistina e TNF-alfa especialmente no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (AVTANSKI et al., 2019; ZHOU; URSO; JADEJA, 2020).

O consumo frequente de alimentos hiperlipídicos pode levar à desregulação de hormônios relacionados à saciedade, incluindo leptina e insulina e o consumo excessivo de açúcar parece aumentar a proporção de P no intestino e diminuir B, o que ainda é controverso na literatura (BENOMAR; TAOUIS, 2019; HEISS; OLOFSSON, 2018; SATOKARI, 2020). Este padrão alimentar citado contribui também para o aumento da razão F/B e de macrófagos, inflamação sistêmica, resistência à insulina e o desenvolvimento e agravamento da obesidade e de doenças metabólicas (CHANG; CHAVAN; PAVLOV, 2019; RAY; MAHATA; DE, 2016; YU et al., 2019; ZHOU; URSO; JADEJA, 2020).

A dieta com baixo teor de CAM, compostos bioativos, hiperlipídica e rica em açúcares tem sido relacionada com o aumento do risco de doenças cardiovasculares, disfunções metabólicas, desequilíbrio no controle da homeostase energética e hipotalâmica, modificação da composição da MI, resistência à insulina, DM2, obesidade e inflamação crônica de baixo grau (BENOMAR; TAOUIS, 2019; SATOKARI, 2020).

Em candidatos à CB, deficiências prévias de micronutrientes, baixa variedade alimentar, outras doenças crônicas associadas, medicamentos que levam à rápida perda

de peso antes da cirurgia e restrição calórica também podem influenciar no estado nutricional e possivelmente a MI ainda no pré-operatório, repercutindo no período pós-cirúrgico (CIOBÂRCĂ et al., 2020a).

2.3.3 Compostos fenólicos na obesidade e sua influência na microbiota intestinal

Fitoquímicos incluem fenólicos, carotenóides e fibras dietéticas. Trata-se de compostos bioativos presentes em frutas e vegetais. Podem atuar como coadjuvantes no tratamento da obesidade, na redução do estado inflamatório e no manejo da disbiose, devido às estruturas químicas complexas e funcionalidades (YIN et al., 2019).

Polifenóis consistem em metabólitos secundários de plantas e podem ser encontrados no cacau, café, sementes, frutas vermelhas, legumes, azeite de oliva extravirgem, maçãs, azeitonas, nozes, repolho, alface, vinho, chá e cereais integrais (CARRERA-QUINTANAR et al., 2018; KAWABATA; YOSHIOKA; TERAQ, 2019a). A estimativa de consumo diário de polifenóis é de aproximadamente 1g, não existindo recomendação de ingestão para nenhum composto bioativo até o presente momento, e alguns padrões dietéticos, como a dieta mediterrânea, são caracterizados por serem ricos em polifenóis (CUEVA et al., 2017).

São classes dos compostos fenólicos ácidos fenólicos (curcumina), flavonoides, estilbenoides (resveratrol) e lignanas (CARRERA-QUINTANAR et al., 2018; CASTRO-BARQUERO et al., 2018). O resveratrol é um composto fenólico encontrado no vinho tinto, cascas de uva, amendoins, leguminosas e frutas vermelhas, como amoras, que tem sido descrito com potencial efeito antioxidante, anti-inflamatório e antiobesidade (CARRERA-QUINTANAR et al., 2018).

Polifenóis, incluindo catequinas, antocianinas, curcumina e resveratrol, têm sido associados à redução do peso corporal, do IMC e dos perímetros da cintura e quadril, melhorias no metabolismo lipídico, aumento da saciedade, inibição da diferenciação e apoptose de adipócitos, estímulo da termogênese do tecido adiposo marrom e ativação da betaoxidação e à melhorias no metabolismo lipídico (CASTRO-BARQUERO et al., 2018; CUEVA et al., 2017).

Os flavonoides, por sua vez, parecem contribuir para diminuição do IMC. O resveratrol tem sido relacionado à diminuição da proliferação de adipócitos, da lipogênese e aumento da lipólise e betaoxidação. No entanto, essa evidência científica ainda é limitada, pois a perda de peso e a manutenção do peso perdido podem estar condicionados à suplementação alimentar (CASTRO-BARQUERO et al., 2018). As catequinas, que

podem ser encontradas no chá verde, parecem promover betaoxidação pela regulação da expressão do tecido adiposo, além de facilitar o transporte de ácidos graxos para mitocôndria (CASTRO-BARQUERO et al., 2018). No entanto, os resultados do consumo total e de algumas subclasses de polifenóis sobre a adiposidade nos estudos ainda são inconsistentes em função da variabilidade interindividual da MI (CASTRO-BARQUERO et al., 2018; CUEVA et al., 2017).

A dieta é considerada uma das principais ferramentas para promoção do equilíbrio da MI. Nos últimos anos, um número crescente de estudos tem sido realizado sobre as propriedades prebióticas dos fenólicos e a respeito de sua função fisiológica no intestino e na modificação da composição da MI. O agregado de microrganismos presentes no intestino parece influenciar a biodisponibilidades dos compostos fenólicos, alterando a estrutura glicosídica. Nesse mecanismo, glicosídeos são convertidos em agliconas por enzimas presentes na MI e, em seguida, submetidos à atividade de enzimas de fase II no fígado gerando glucuronídeos e/ou sulfatos, que são conjugados de polifenóis excretados pela bile e que retornam ao trato gastrointestinal (TGI) (KAWABATA; YOSHIOKA; TERA0, 2019a). Apenas 5 a 10% de polifenóis é absorvido no intestino delgado e o restante, cerca de 90 a 95%, é degradado no cólon por atividades enzimáticas da MI. No intestino, é convertido em metabólitos biodisponíveis e, posteriormente, eliminado pela urina (CUEVA et al., 2017).

O consumo habitual de polifenóis tem sido estudado como uma estratégia promissora a fim de contribuir para homeostase da MI (CUEVA et al., 2017). Corroborando com esse entendimento, autores de um estudo *in vitro* constataram que os polifenóis podem favorecer a proliferação de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp., consideradas benéficas. Também tem sido relatado o aumento de *Faecalibacterium* spp. e *Bacteroidetes* spp. (CASTRO-BARQUERO et al., 2018).

O resveratrol parece contribuir para a proliferação dos gêneros de bactérias intestinais *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (CASTRO-BARQUERO et al., 2018). Com relação ao consumo de vinho tinto sem álcool com a mesma composição de polifenóis, verificou-se diminuição da razão F/B e aumento de B, em comparação com indivíduos que consumiram a mesma bebida com álcool. O consumo de curcumina e resveratrol também foi associado com redução da razão F/B em estudo em experimentos com animais, possivelmente devido ao impacto na proporção de bactérias presentes no cólon e por seus efeitos anti-inflamatórios e anti-carcinogênicos (KAWABATA; YOSHIOKA; TERA0, 2019a).

Cabe destacar que os resultados dos trabalhos sobre a influência de compostos fenólicos na obesidade podem variar conforme o padrão alimentar, diversidade de alimentos nativos de cada região, quantidade da ingestão diária e utilização de suplementos contendo polifenóis, heterogeneidade da população, desenho de estudo e período de intervenção de ensaios clínicos. De todo modo, trabalhos recentes têm corroborado para a importância do papel da MI na biodisponibilidade e ação prebiótica dos compostos fenólicos e sua associação com desfechos em saúde na população com obesidade (CASTRO-BARQUERO et al., 2018; CUEVA et al., 2017; VILLARODRIGUEZ et al., 2019).

2.3.4 Microbiota intestinal no pós-operatório da cirurgia bariátrica

A interação entre MI e CB é complexa uma vez que a cirurgia promove alterações anatômicas e fisiológicas no intestino, incluindo aceleração do trânsito alimentar, maior disponibilidade de oxigênio, modificações na regulação hormonal e possível aumento de ácidos biliares em níveis intestinais e sistêmicos. Esses fatores parecem contribuir para o gasto energético, melhora da homeostase de lipídios e glicose e da sensibilidade à insulina no pós-operatório (ALBAUGH et al., 2017; CAMPISCIANO et al., 2018b; GARRUTI, 2017; KONG et al., 2013; LEE et al., 2019a; MEDINA et al., 2017).

Os estudos sobre a associação da composição da MI e CB aumentaram a partir de um transplante de microbiota fecal, realizado após procedimento bariátrico, no qual foi verificada diminuição de peso corporal e de massa gorda em camundongos livres de germes (SANMIGUEL et al., 2017). Supõe-se que a recuperação de peso e o reaparecimento de doenças relacionadas à obesidade possam estar relacionadas à falta de restauração completa da MI após a CB (CIOBÂRCĂ et al., 2020a).

Cabe destacar que a microbiota intestinal e os sistemas imunológico, metabólico e neuroendócrino possuem uma comunicação integrada, desempenhando um importante papel na obesidade (EL AIDY; DINAN; CRYAN, 2015). Parâmetros fisiológicos como o equilíbrio ácido-base e regulação do pH têm sido considerados relevantes para uma resposta imune adequada (HAMM; NAKHOUL; HERING-SMITH, 2015). A MI parece estimular o sistema imunológico e o sistema nervoso entérico, modulando o sistema nervoso central e impactando a sinalização hipotalâmica de hormônios relacionados à fome e saciedade como PYY e grelina, regulação imune, motilidade e secreção intestinal e homeostase da mucosa do intestino. Esse mecanismo de interação tem sido relacionado à mudanças na permeabilidade intestinal, pois os enterócitos que revestem o trato

gastrointestinal (TGI) são conectados por proteínas de junção apertada, aos níveis plasmáticos de LPS, mudanças no comportamento alimentar e na sobrevivência e crescimento de bactérias intestinais (EL AIDY; DINAN; CRYAN, 2015).

Algumas mudanças relatadas no pós-operatório da CB são diminuição relativa da abundância de F e aumento de B, P e da diversidade bacteriana. A redução de F e A foi observada em indivíduos que diminuíram a ingestão de carboidrato na dieta. Em outro estudo, a maior proporção de F esteve relacionada ao aumento da absorção de energia, enquanto B foi associado à diminuição dessa absorção (ARON-WISNEWSKY et al., 2019; PAJECKI et al., 2019a). A elevação da abundância de P foi constatada após a realização de RYGB e *Sleeve*, e esse achado tem sido relacionado com a elevação da acidez luminal e redução de oxigênio, favorecendo o crescimento de enterobactérias. Em modelos animais, observou-se aumento significativo de P após a RYGB e acréscimo na proporção de B após RYGB. Em contrapartida, houve decréscimo deste filo depois dos voluntários serem submetidos ao *Sleeve*, embora ambas as técnicas estivessem relacionadas à semelhante perda de peso em seis meses de pós-operatório (ARON-WISNEWSKY et al., 2019; CIOBÂRCĂ et al., 2020a; GRAESSLER et al., 2013; MEDINA et al., 2017).

Além das bactérias presentes no intestino, metabólitos microbianos também parecem desempenhar um importante papel em alterações fisiológicas e na saúde independentemente da técnica cirúrgica (GRALKA et al., 2015; YU et al., 2020). Os metabólitos derivados do metabolismo microbiano são, por exemplo ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares secundários, betaína e colina, e parecem atuar sinergicamente contribuindo para melhorias metabólicas pela modulação de biomarcadores plasmáticos como insulina e perda de peso após a CB (SHEN et al., 2019; YU et al., 2020). Em um estudo longitudinal com adultos com obesidade grave submetidos à RYGB ou *Sleeve*, verificou-se modificações significativas da composição da MI e de metabólitos microbianos nos períodos pré e pós-operatório (SHEN et al., 2019).

Os dados relativos à proporção dos filos de bactérias e metabólitos após a CB são conflitantes tanto em estudos em humanos quanto em animais e a dieta parece contribuir para essas diferenças (ARON-WISNEWSKY et al., 2019; PAJECKI et al., 2019a; SHEN et al., 2019). Além disso, os mecanismos envolvidos na perda de peso na CB ainda não são conclusivos na literatura (MURPHY et al., 2016; PAJECKI et al., 2019a; PALMISANO et al., 2019; SANMIGUEL et al., 2017). É relatado que a CB parece não ser capaz de restaurar em sua totalidade as possíveis modificações na composição da MI

e quanto a redução da diversidade bacteriana, que podem ocorrer devido à alterações no metabolismo de indivíduos com obesidade (ARON-WISNEWSKY et al., 2019; FINUCANE et al., 2014). Os desfechos positivos em saúde no pós-operatório podem ser não oriundos somente de modificações na MI, mas também da dieta, suplementação de polivitamínicos, perda de peso e pela própria cirúrgica em si (CIOBÂRCĂ et al., 2020a).

3 – JUSTIFICATIVA

A prevalência da obesidade vem aumentando no Brasil e no mundo, contribuindo, junto às suas doenças associadas, com a morbimortalidade da população. Dessa forma, a busca por tratamentos e terapia de controle da obesidade, como a CB vem aumentando. Recentemente, a MI tem sido associada com regulação do peso corporal, estado metabólico e inflamatório e remissão de doenças, incluindo DM2. No entanto, ainda não é claro o papel da CB e/ou da mudança no padrão alimentar sobre a MI e como esta pode estar associada com o prognóstico cirúrgico e o tratamento da obesidade. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo identificar alterações na MI após a CB em indivíduos obesos, por meio de uma revisão sistemática de estudos clínicos e, em estudo transversal, verificar associação entre o consumo de fenólicos e perfil da MI em mulheres com obesidade.

4 – OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- 1) Identificar e comparar alterações na composição da microbiota intestinal na obesidade e após a CB, em indivíduos adultos e idosos;
- 2) Avaliar a associação entre o consumo de fenólicos, perfil da microbiota intestinal, glicemia, lipemia e consumo energético e de macronutrientes em mulheres com obesidade grau I e II.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Objetivo 1

- Identificar e comparar de forma sistemática a literatura disponível sobre o perfil da microbiota intestinal em adultos e idosos com obesidade e submetidos à cirurgia bariátrica.

4.2.2 Objetivo 2

- Caracterizar o perfil nutricional das mulheres participantes do estudo;
- Avaliar o perfil da microbiota intestinal das mulheres;
- Avaliar o consumo dietético em relação à macronutrientes, fibras e compostos fenólicos;
- Verificar associação do perfil da microbiota intestinal com o consumo de compostos fenólicos;
- Analisar a associação entre o perfil da MI com a lipemia sanguínea.

Os objetivos foram divididos e serão apresentados no manuscrito 1 e manuscrito 2.

5 – MÉTODOS

5.1 Manuscrito 1

Revisões sistemáticas tem como objetivos identificar, selecionar, avaliar criticamente e analisar a qualidade de dados científicos para responder a uma questão específica. Trata-se de um método de análise de evidências confiável, rigoroso e reprodutível que permite facilitar a elaboração de diretrizes clínicas. É classificada como estudo secundário e, por possibilitar a síntese de estudos primários semelhantes e de boa qualidade, atualmente é considerada a forma de evidência mais confiável para tomada de decisões em saúde (ATALLAH; CASTRO, 1998; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, no qual foram adotados os passos metodológicos descritos a seguir:

5.1.1 Modelo de estudo

A revisão sistemática foi realizada com base nos elementos da estratégia PICO (Quadro 1).

Quadro 1 – Aspectos de interesse para seleção inicial dos artigos

População	Indivíduos com idade acima de 18 anos com obesidade.
Intervenção	CB (<i>Sleeve</i> e RYGB).
Comparação	Comparação do perfil da MI em diferentes etapas no pré e pós-cirúrgico.
Desfechos	Identificar o impacto da CB sobre a composição da MI.

Desenhos	Estudos de coorte, longitudinais prospectivos, não randomizado, ensaio clínico randomizado e ensaio clínico controlado randomizado.
-----------------	---

5.1.2 Estratégias de busca

As estratégias de busca nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science e Lilacs estão apresentadas nos quadros 2, 3, 4 e 5, tendo como filtro a seleção de título, resumo e palavras-chaves primeiramente e artigos publicados nos últimos 10 anos em língua inglesa, português e espanhol.

Quadro 2 - Estratégia de busca Pubmed

(Humans [Mesh] or Humans) AND (microbiota [mesh] OR microbiot* [tiab] OR microbiom* [tiab] OR flora gastrointestinal [tiab] OR flora gut [tiab] OR microflora gastrointestinal [tiab] OR bacteria enteric [tiab] OR flora intestinal [tiab]) AND (bariatrics [mesh] OR gastroplasty [mesh] OR bariatric* [tiab] OR gastric bypass [tiab] OR jejunoileal bypass [tiab] OR stomach stapling [tiab])

Quadro 3 - Estratégia de busca Scopus

(Humans) AND (microbiot* OR microbiom* OR “flora gastrointestinal” OR “flora gut” OR “microflora gastrointestinal” OR “bacteria enteric” OR “flora intestinal”) AND (bariatric* OR gastroplasty OR “gastric bypass” OR “jejunoileal bypass” OR “stomach stapling”)

Quadro 4 - Estratégia de busca Web of Science

(Humans) AND (microbiot* OR microbiom* OR “flora gastrointestinal” OR “flora gut” OR “microflora gastrointestinal” OR “bacteria enteric” OR “flora intestinal”) AND (bariatric* OR gastroplasty OR “gastric bypass” OR “jejunoileal bypass” OR “stomach stapling”)

Quadro 5 - Estratégia de busca Lilacs

((tw:(mh: microbiome OR microbiome OR mh: microbiota OR microbiota)) AND (tw:(mh: bariatrics OR bariatric* OR mh: gastroplasty OR gastroplasty)))

As estratégias de busca dos estudos foram realizadas por meio da identificação das bases de dados, definição de palavras-chaves, construção da estratégia de busca e busca propriamente dita. As palavras-chaves foram selecionadas de acordo com títulos e resumos de artigos sobre o tema de interesse no Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). Também foi conduzida uma busca nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para consulta dos termos de indexação usados na descrição dos estudos.

Objetivando englobar o vocabulário não controlado para que a busca não ficasse restrita aos descritores, verificou-se a utilização de palavras de texto, sinônimos, siglas, termos relacionados e variações de grafia. Na base MEDLINE também foram incluídos os denominados “*entry terms*”, que representam sinônimos, indexações prévias ou derivações do assunto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Preliminarmente, foram incluídas as palavras-chaves baseadas na população (*humans*), intervenção de interesse (*bariatrics, gastroplasty, bariatric surgery, gastric bypass, jejunoileal bypass, stomach stapling*) e delineamento do estudo (*microbiot, microbiom, flora gastrointestinal, flora gut, flora intestinal, microflora gastrointestinal, bacteria enteric*).

A elaboração da estratégia de busca foi concluída a partir da combinação de operadores booleanos “*OR*”, que representa união dos termos, e “*AND*”, que caracteriza intersecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Também foi utilizado o símbolo de truncamento* (asterisco). Dois avaliadores fizeram a busca nas bases de dados no mesmo dia e de forma independente para padronização. Dessa forma, a busca dos trabalhos foi realizada com a finalidade de reprodutibilidade do processo de busca, sendo registradas informações como base de dados, data de busca, referências bibliográficas e resumo.

5.1.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos científicos contendo experimentos sobre o perfil da microbiota intestinal em adultos e idosos com obesidade submetidos à CB, especialmente com relação aos filos F e B.

5.1.4 Critérios de exclusão

- Artigos não publicados nos últimos dez anos, que não estivessem em inglês, português e espanhol e que não tratassem do tema;
- Estudos realizados em animais e gestantes, lactantes, independentemente de terem sido submetidos ou não à cirurgia bariátrica, pediatria e adultos e idosos com

obesidade não submetidos à CB;

- Experimentos com transplante de microbiota fecal, que não avaliassem o perfil da MI e sem análise de F e B;
- Doenças crônicas não transmissíveis, exceto obesidade e DM2;
- Doença de Crohn, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, nefropatia e presença de *Helicobacter Pylori*;
- Intervenção com prebióticos, probióticos, simbióticos, suplementos alimentares, fitoterápicos e medicamentos, exceto antidiabéticos.

5.1.5 Registro na base internacional de registros prospectivos de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO

O presente estudo foi avaliado e aprovado pela base pública de protocolos de revisões sistemáticas com desfechos em saúde PROSPERO, sob o número de registro CRD42020209509 (Anexo I). Elaborada em 2011, pelo Centro de Avaliações e Disseminação da Universidade de York, esta base possui aproximadamente 35.000 protocolos registrados e busca minimizar a duplicidade de revisões sistemáticas que tratem da mesma questão clínica. Possui o objetivo de reduzir o risco de viés de publicação, pela avaliação da condução do estudo e qualidade do relato dos resultados, aumentando a transparência e reprodutibilidade dos trabalhos (acesso em <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) (PACHECO et al., 2018).

5.1.6 Rayyan QCRI

Esta ferramenta, utilizada para auxiliar na revisão sistemática, foi desenvolvida pelo Instituto de Pesquisa em Computação do Qatar que visa auxiliar pesquisadores na metodologia de revisões sistemáticas. Permite realizar a triagem de seleção dos estudos, incluindo as etapas de leitura dos títulos e resumos e do texto completo, com transparência e reprodutibilidade. Possui a função de documentar todas as decisões de inclusão e exclusão dos trabalhos analisados ao longo do processo de seleção e permite a revisão por pares com clareza, imparcialidade e rastreabilidade, reforçando a robustez da sistematização da literatura e minimizando o risco de viés (acesso pelo site <http://rayyan.qcri.org>) (OUZZANI et al., 2016). Divergências na decisão de inclusão ou não dos artigos foi discutida pelos dois autores.

5.1.7 Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um revisor e conferida pelo avaliador das etapas anteriores. As informações relevantes foram extraídas com o preenchimento de um formulário (Apêndice I). As principais características de interesse como tipo de estudo, objetivo, característica da amostra, intervenção, resultados e conclusão foram incluídas. Divergências e dúvidas nessa etapa foram solucionadas com análise do artigo na íntegra em reunião de consenso.

5.2 Manuscrito 2

5.2.1 Considerações éticas

O estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Influência da microbiota na perda de peso e no controle glicêmico de indivíduos obesos e com diabetes *mellitus* tipo 2” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (Anexo II), sob os protocolos 072/10, 101-14 e 845.537. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice II), conforme Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. O registro no *Clinical Trial* foi aprovado sob o número NCT02505854 (Anexo III).

5.2.2 Casuística e Recrutamento

Foram selecionadas trinta e duas mulheres adultas com idade entre 25 e 50 anos, diagnosticadas com obesidade grau I e II (IMC 30-39,99 kg/m²), por meio da divulgação da pesquisa no website do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) da UFRJ, no período de março a setembro de 2015. Para o presente estudo, foram excluídas as desistentes e trinta mulheres foram incluídas.

Não eram elegíveis gestantes, lactantes, menopausadas, fumantes, etilistas, as submetidas à CB, que apresentassem doenças crônicas com exceção de obesidade, em uso contínuo de medicamentos, exceto anticoncepcional, em uso de antidepressivos, antiácidos, laxantes, enzimas digestivas, bloqueadores H₂, inibidores de bomba de próton, suplementos alimentares, probióticos, prebióticos, simbióticos, fitoterápicos e que apresentassem alteração do peso corporal nos últimos três meses.

Trata-se de um estudo transversal. As interessadas preencheram um formulário *online* de triagem contendo dados pessoais e questões referentes aos critérios de

elegibilidade, aquelas que atendiam aos requisitos foram contactadas e convidadas para participar de uma reunião geral onde foi explicada a pesquisa e sanadas dúvidas sobre o projeto, o TCLE e o preenchimento do registro de três dias a ser entregue na consulta, em aproximadamente 7 dias (Anexo IV e Apêndice III). As voluntárias que manifestaram interesse em participar do estudo assinaram o TCLE. Orientações quanto à coleta e armazenamento das fezes e a entrega dos frascos coletores e do isopor para o transporte foram realizadas nesta data. As amostras de fezes foram coletadas no dia anterior ou na data da primeira consulta, pela manhã. Orientou-se colocar um saco plástico envolto nos frascos contendo as amostras, congelar, caso tenha sido coletada no dia anterior, e transportar em isopor com gelo.

5.2.3 Desenho do estudo

Na consulta, ocorreu a coleta de sangue das participantes após doze horas de jejum no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) por pessoal treinado e com material descartável, por punção venosa em tubos Vacutainer® (BD Becton, Dickinson and Company, EUA), com anticoagulante EDTA K2 para dosar insulina, fluoreto de sódio e anticoagulante EDTA sódico para dosar glicose, ativador de coágulo e gel separador para verificação de lipemia.

Em seguida, as avaliações antropométricas foram realizadas no Laboratório de Avaliação Nutricional (LANUTRI) (Apêndice IV). Houve a entrega dos lanches e preenchimento do questionário de dados gerais (Apêndice V). Os registros alimentares de três dias foram checados e as amostras de fezes com o correto armazenamento foram entregues aos pesquisadores, que realizaram a identificação de cada frasco com um código específico referente ao nome das voluntárias, colocaram em isopor com gelo e congelaram no freezer em temperatura de -80°C até a extração do DNA, que ocorreu cerca de um à dois meses e meio após a consulta. As amostras de fezes foram coletadas no mesmo período do consumo de fenólicos, de acordo com a figura 4.

Ao realizar os cálculos na TACO, óleo de soja foi adicionado por não constar originalmente em determinadas preparações. Sobre o peso do alimento cru, para o arroz foram considerados 4% de óleo de soja, no caso do feijão, foi 3,33% e para grelhados, 2,5% deste tipo de lipídio (CAMARGO; BOTELHO, 2005). O cálculo realizado para alimentos crus foi viabilizado pela seguinte equação: peso cru = peso de alimento cozido ou grelado/fator térmico dos alimentos (ORNELLAS, 2007).

5.2.5 Avaliação do consumo e quantificação dos compostos fenólicos

O consumo de compostos fenólicos foi estimado pelo registro alimentar de três dias e, por meio de uma busca no website Phenol-Explorer versão 3.6 (<http://phenol-explorer.eu/compounds>), realizou-se a quantificação dos polifenóis presentes em cada 100g de todos os alimentos relatados nos prontuários (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988). O consumo médio das fontes alimentares de polifenóis foi considerado, ainda que algumas não tenham sido consumidas por determinadas participantes. Em uma planilha, houve a multiplicação e o somatório dos valores encontrados no banco de dados pelo consumo individual e total de cada composto fenólico pelas voluntárias. Para as análises do manuscrito 2, foram selecionados polifenóis detectados pelo Phenol-Explorer que têm sido associados a um possível impacto na obesidade em artigos científicos.

5.2.6 Variáveis antropométricas

Foram avaliados peso corporal, IMC e perímetro da cintura (PC), seguindo um protocolo específico (Apêndice IV) (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988a).

Foi utilizada a balança eletrônica Filizola® Personal Line 200, com capacidade de 200kg e precisão de 50g para medir o peso. A estatura foi medida com o antropômetro portátil com precisão de 1mm da marca Alturaexata®. As mulheres foram orientadas a retirarem objetos do bolso e ficarem descalças, com pés juntos, braços relaxados ao lado do corpo e olhar no plano de Frankfurt. O cálculo do IMC foi realizado pela divisão do peso pela altura ao quadrado (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988a; WHO, 2004).

O PC foi medido por duas vezes não consecutivas no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com a fita antropométrica inelástica Sanny®, modelo TR4011 (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988a; WHO, 2004).

5.2.7 Variáveis laboratoriais

Para análises da glicemia, triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c), utilizou-se método enzimático-colorimétrico com *kits* comerciais Glicose PAP Liquiform, Colesterol Liquiform, HDL LE e Triglicérides Liquiform, da Labtest Diagnóstica® (KOSTNER et al., 1979; LOTT; TURNER, 1975; MCGOWAN et al., 1983; RICHMOND, 1973). As Lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL-c) e de baixa densidade colesterol (LDL-c) foram calculadas pela fórmula de Friedwald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A análise de insulina, por sua vez, ocorreu por quimioluminescência utilizando o *kit* Beckham®.

O cálculo de resistência à insulina teve como base os valores de glicemia e insulina de jejum. Para o modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), aplicou-se a seguinte equação: $HOMA - IR = \frac{\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{insulina de jejum (\mu U/L)}}{405}$. A classificação foi fundamentada considerando os seguintes pontos de corte: HOMA-IR > 4,65 ou IMC > 28,9 kg/m² ou HOMA-IR > 3,60 e IMC > 27,5 kg/m² (STERN et al., 2005).

5.2.8 Análise da microbiota por meio das fezes

Foram avaliados *F*, *B*, *A*, *Verrucomicrobia* e a classe *Gammaproteobacteria*. Amostras de fezes foram coletadas para obtenção do ácido desoxirribonucléico (DNA) das bactérias presentes na amostra. No Laboratório de Biologia de Anaeróbios do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes (IMPG), foi feita a quantificação por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR). O DNA foi extraído em uma amostra contendo cerca de 200 mg de fezes, por meio do *kit* comercial QIAamp® fast DNA stool mini da Biotech (Qiagen, Düsseldorf, Germany) e conforme com as instruções dos fabricantes.

Para separação do DNA das amostras, ocorreu homogeneização e lise celular a uma temperatura de 95°C, além da ruptura das membranas por meio da centrifugação. Na segunda etapa, houve purificação do DNA para viabilizar a análise por RT-qPCR. Outras soluções adicionadas à amostra tiveram a função de digerir proteínas e reter impurezas. Além disso, o DNA foi submetido duplamente à lavagem e centrifugação objetivando retirar impurezas restando apenas o DNA puro, usado para quantificar as bactérias presentes na MI por RT-qPCR.

Foram adicionados à amostra 1 µL de tampão à 5 µL do DNA extraído para análise da integridade do DNA por eletroforese em gel de agarose a 0,8%. Ocorreu o armazenamento do volume total em poços de gel, em seguida esse conteúdo foi submerso em tampão TAE 1X e, por fim, submetido à eletroforese a 100 V. O resultado foi observado sob luz ultravioleta e obtido depois da coloração do gel em SYBR Safe por trinta minutos.

A quantificação relativa dos principais filos da MI e da classe *Gammaproteobacteria* foi realizada pelo método RT-qPCR, por meio da detecção de genes de 16S rRNA. Em uma placa contendo noventa e seis poços MicroAmpOptical 96-Well (Life Technologies), foram inseridos 4µl de molde de DNA diluído quatro vezes, 6µl da solução SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) e 0,2µl de cada iniciador (*primers*), conforme tabela X. Também houve adição de 1,6µl de água em cada poço, totalizando um volume total de 12µl por cavidade. Após o preenchimento da placa, foi realizada a vedação da mesma com filme ótico adesivo MicroAmp® 96-Well Optical Adhesive Film (Life Technologies). A fim de verificar contaminação na reação, controles negativos (NTC – Non-Template Control) sem a inclusão de DNA foram efetuados.

Utilizou-se o equipamento StepOne Plus™ Real Time PCR System (Life Technologies) nas reações com a programação a seguir: quarenta e cinco ciclos de 50°C por 2 minutos, 95°C por 10 minutos, 95°C por 30 segundos e 60°C por 1 minuto. A obtenção dos resultados ocorreu pelo *software* StepOne™ v2.3 (Life Technologies) e a quantificação relativa da composição da MI foi normalizada por ΔC_t considerando o total de bactérias intestinais presente na amostra. Por fim, curvas de desnaturação foram geradas visando a detecção da formação de artefatos de PCR.

5.2.9 Análises estatísticas

As variáveis quantitativas foram apresentadas e analisadas na forma de média \pm desvio padrão. Foi adotado como significância $p < 0,05$. O teste de normalidade de *Kolmogorov Smirnov* foi utilizado para definição do teste estatístico. A análise da associação entre os valores relativos na MI e os compostos fenólicos foi realizada por meio do teste de correlação de *Pearson*. Os dados foram analisados com o software estatístico *Statistical Package for Social Science* 22.0 (SPSS, IBM Corporation, NY).

6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da presente dissertação estão apresentados na forma de dois manuscritos a serem submetidos à revista *Obesity Surgery*.

6.1 Manuscrito 1

Caracterização da microbiota intestinal em adultos e idosos com obesidade e submetidos à cirurgia bariátrica: uma revisão sistemática

**Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra¹, Louise Crovesy¹, Marcelo Ribeiro Alves²,
Fernanda Mattos¹, Eliane Lopes Rosado¹**

1- Departamento de Nutrição e Dietética (DND), Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro - campus Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2- Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência do autor:

Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra

email: vivianrcoimbra@gmail.com

telefone: +55 21 3938-6601

fax: +55 21 2280 8343

Resumo: Obesidade é um problema de saúde pública mundial de causas multifatoriais, sendo a microbiota intestinal (MI) um contribuinte. A cirurgia bariátrica (CB) atualmente é considerada um dos tratamentos mais efetivos em pacientes com obesidade grave sendo a alteração da composição da MI após a CB um fator possivelmente associado à melhorias

metabólicas e perda de peso. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as possíveis modificações na MI, por meio das técnicas 16S rRNA e metagenômica, em adultos e idosos com obesidade e submetidos à CB. As bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science e Lilacs foram pesquisadas manualmente. Dois revisores analisaram de forma independente artigos publicados nos últimos dez anos, utilizando a ferramenta *Rayyan* QCRI para avaliação completa dos estudos com imparcialidade. A busca inicial resultou em 877 documentos, sendo incluídos 16 ensaios clínicos após aplicar os critérios de exclusão. Nos resultados, observou-se variação quanto à predominância dos filos de bactérias intestinais, porém, a maioria relatou maior quantidade *Bacteroidetes* (B), *Proteobacteria* (P) e de diversidade (D), mas a razão F/B se mostrou elevada em alguns estudos e diminuída em outros após RYGB e *Sleeve*. Verificou-se redução da proporção relativa de F nos pacientes submetidos à RYGB e *Sleeve*. A proporção de *Actinobacteria* (A) foi superior após RYGB, não havendo consenso após *Sleeve*. Conforme os achados, os resultados ainda são controversos e diferem conforme a técnica cirúrgica e período pós-operatório. Os gêneros ou bactérias mais abundantes no pós-operatório variaram dependendo da técnica cirúrgica, contudo não se sabe o quanto e os achados não necessariamente são os mesmos dos filos. Apesar dos resultados encontrados ainda não há homogeneidade nas modificações ocorridas na MI com a CB e se estas são decorrentes do ato cirúrgico per se ou também por outros fatores associados às mudanças no estilo de vida com a cirurgia. O presente estudo foi aprovado pelo PROSPERO, sob o número de registro CRD42020209509.

Palavras-chave Cirurgia bariátrica, Estudos clínicos, Microbiota intestinal

Introdução

A obesidade é um problema de saúde pública e sua prevalência vem aumentando nas últimas décadas (1). É fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, tais como cardiovasculares, musculoesqueléticas, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), alguns tipos de câncer, entre outras (1,2). Trata-se de uma doença de difícil controle por ser multifatorial, incluindo fatores genéticos, ambientais e estilo de vida (2,3).

Recentemente, evidências científicas têm indicado que a microbiota intestinal (MI) pode ter relação com alterações metabólicas e obesidade (2,3). A MI é caracterizada por um agregado de microrganismos no intestino, onde é estimado ter cem vezes mais

genes do que o genoma humano (4). Conceituada como órgão metabólico, parece desempenhar um importante papel no balanço energético, no estado inflamatório e na regulação da ingestão alimentar (5,6). MI e os sistemas imunológico, metabólico e neuroendócrino possuem uma comunicação integrada, desempenhando um importante papel na obesidade (7). A alteração da composição da MI vem sendo estudada como uma possível causa da obesidade, podendo levar ao aumento da absorção de calorias e do estoque de gordura corporal (8).

Nesse cenário, a CB tem sido considerada um dos tratamentos mais eficazes para redução e manutenção de peso em longo prazo em casos de obesidade grave, e uma das possíveis explicações seria a modificação da composição MI (9–12). Após a CB, é relatada alteração na diversidade (D) e proporção de bactérias intestinais, incluindo a diminuição da abundância de *Firmicutes* (F) e aumento de *Bacteroidetes* (B) e *Proteobacteria* (P) (10). Contudo, os possíveis efeitos da CB na composição da MI ainda são inconclusivos e contraditórios na literatura (5,13). Por este motivo, conduzimos a presente revisão sistemática de estudos clínicos contendo as técnicas 16S rRNA e metagenômica objetivando caracterizar a MI de adultos e idosos com obesidade submetidos à CB.

Métodos

Estratégia de busca

A revisão sistemática da literatura foi conduzida por dois revisores em outubro de 2020, nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science e Lilacs. A linguagem foi restrita à inglês, espanhol e português. Os termos utilizados para a busca consistiram em “*bariatrics*”, “*gastroplasty*”, “*bariatric surgery*”, “*gastric bypass*”, “*jejunoileal bypass*”, “*stomach stapling*”, “*microbiot*”, “*microbiom*”, “*flora gastrointestinal*”, “*flora gut*”, “*flora intestinal*”, “*microflora gastrointestinal*” e “*bacteria enteric*”, usando os operadores Booleanos “*AND*” e “*OR*”.

Foram incluídos estudos que avaliaram o perfil da MI em adultos e idosos com obesidade submetidos à CB. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos não publicados nos últimos dez anos, que não estivessem em inglês, português e espanhol e que não tratassem do tema; estudos realizados em animais, gestantes, lactantes e adultos e idosos com obesidade não submetidos à CB; experimentos com transplante de microbiota fecal, que não avaliassem o perfil da MI e sem análise de F e B; doenças

crônicas não transmissíveis, exceto obesidade e DM2, doenças inflamatórias intestinais, nefropatia, presença de *Helicobacter Pylori*; intervenção com probióticos, prebióticos, suplementos alimentares, fitoterápicos e medicamentos, exceto antidiabéticos.

Dois pesquisadores realizaram a identificação e a seleção dos estudos, utilizando o aplicativo/website *Rayyan* QCRI, que possui função de documentar todas as decisões de inclusão e exclusão dos trabalhos, permitindo a revisão por pares com imparcialidade e rastreabilidade, minimizando o risco de viés (14). Após a seleção dos estudos nas bases de dados, duplicatas foram eliminadas. Títulos e resumos foram analisados por cada avaliador, conforme os critérios de exclusão, e os artigos selecionados foram lidos na íntegra. A extração dos dados ocorreu de forma independente e manual, englobando os seus respectivos métodos, desenhos do estudo, características dos participantes e desfechos. Incertezas relacionadas à inclusão e exclusão foram solucionadas em reunião de consenso.

Medidas de resultado

O desfecho primário foi verificar a ocorrência de alterações na composição da MI, por meio das técnicas 16S rRNA e metagenômica, após a CB. O desfecho secundário consistiu na alteração nos indicadores antropométricos, incluindo peso corporal, Índice de Massa Corporal (IMC) e remissão de doenças associadas à obesidade, como DM2. Os principais aspectos de interesse para a seleção dos artigos são descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Aspectos de interesse para seleção inicial dos artigos

Parâmetros	Critérios definidos
População	Indivíduos com idade acima de 18 anos com obesidade.
Intervenção	CB: <i>Sleeve e Bypass Gástrico em Y de Roux</i> (RYGB).
Comparação	Comparação do perfil da MI em diferentes etapas no pré e pós-cirúrgico.
Desfechos	Identificar o impacto da CB sobre a composição da MI.
Desenhos	Estudos de coorte, longitudinais prospectivos, não randomizado, ensaio clínico randomizado e ensaio clínico controlado randomizado.

Legenda: CB: cirurgia bariátrica, MI: microbiota intestinal, RYGB: Bypass Gástrico em Y de Roux.

O presente estudo foi avaliado e aprovado pela base pública de protocolos de revisões sistemáticas com desfechos em saúde PROSPERO, sob o número de registro CRD42020209509.

Resultados

A estratégia de busca elaborada retornou um total de 877 artigos publicados, sendo 4 na Lilacs, 285 na Pubmed, 367 na Scopus e 221 na Web of Science, entre janeiro de 2010 e outubro de 2020, dos quais 375 eram duplicados. Após a triagem pela leitura dos títulos, resumos e do texto completo quando necessário, 16 estudos foram incluídos na revisão sistemática, de acordo com a figura 1.

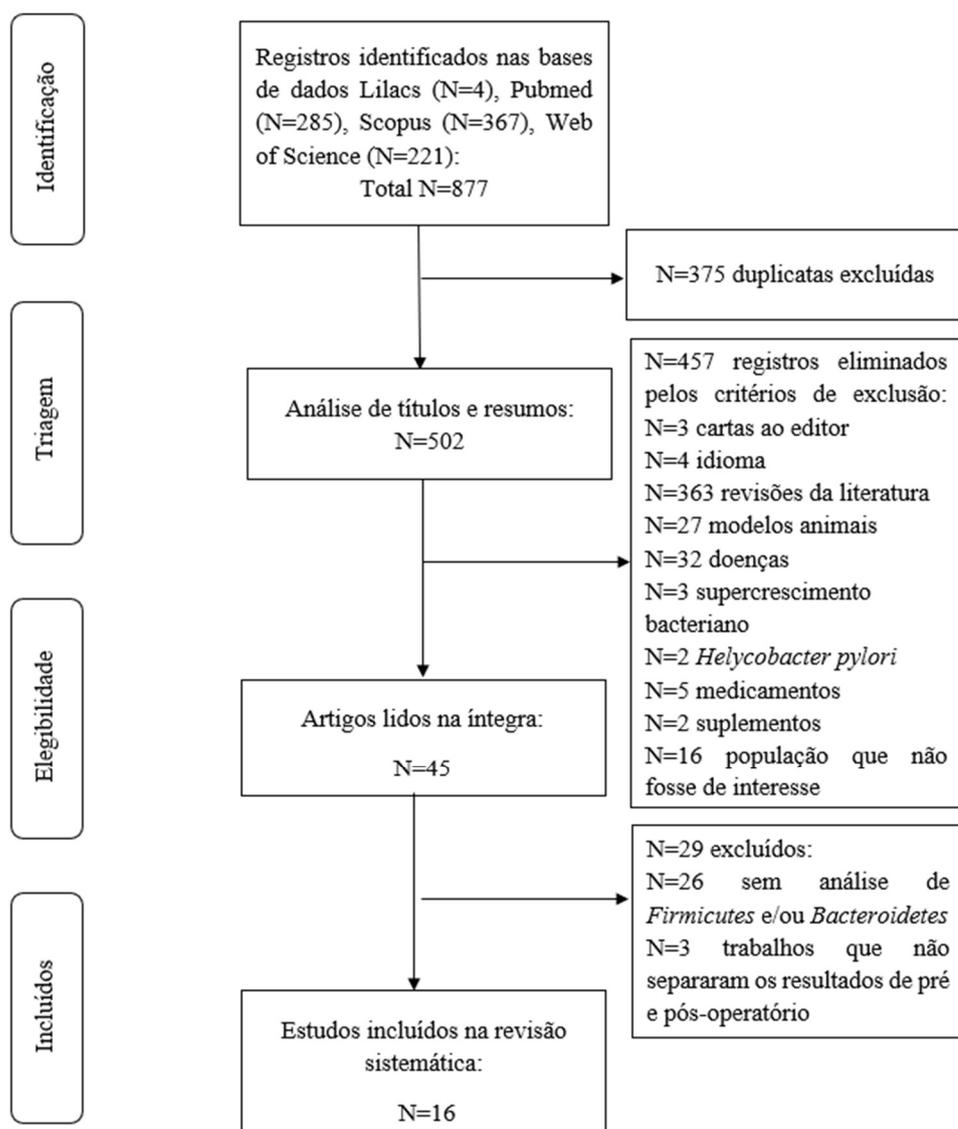


Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos

Os estudos adicionados na revisão sistemática e os resultados de interesse se encontram no Quadro 1.

Quadro 1 – Comparação de *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, razão *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e bactérias específicas entre as cirurgias RYGB e Sleeve

Técnica Cirúrgica	Bacteroidetes	Firmicutes	Razão F/B	Bactérias específicas
RYGB	↑ (6m) (Cortez <i>et al.</i> , 2018 (15), Chen <i>et al.</i> , 2017 (16), Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)) e (12m) (Cortez <i>et al.</i> , 2018 (15), Davies <i>et al.</i> , 2020 (17)); ↓ (3m) (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)) e (5 a 7 anos) (Faria <i>et al.</i> , 2020 (19)).	↑ (12m) (Murphy <i>et al.</i> , 2016 (20), Davies <i>et al.</i> , 2020 (17)); (3m) Não houve modificação (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)); ↓ (6m) (Cortez <i>et al.</i> , 2018 (15), Medina <i>et al.</i> , 2017 (5), Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)).	↓ (6m) (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)).	B: ↑ (6m) <i>Succiniclastum sp.</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bacteroides coprophilus</i> , <i>Bacteroides eggerthii</i> (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)), <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> (Cortez <i>et al.</i> , 2018 (15)). F: ↑ (3m) <i>Clostridiaceae</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Granucatiella</i> , <i>Oscillospira</i> (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)), <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> (Al Assal <i>et al.</i> , 2020 (23)), <i>Gemella</i> e <i>Granulicatella</i> (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)), (6m) <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> (Chen <i>et al.</i> , 2017 (16)), <i>Lactobacillales sp</i> (Medina, <i>et al.</i> , 2017 (5)), <i>Dialister</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Acidamicoccus</i> (Cortez <i>et al.</i> , 2018 (15)), <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)), (9m) <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Lee <i>et al.</i> , 2019 (24)), ↑ (5 a 7 anos) <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lachnobacterium</i> (Faria <i>et al.</i> , 2020 (19)), ↓ (3m) <i>Peptostreptococcaceae</i> (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019) e ↓ (5 a 7 anos) <i>Faecalibacterium</i> (Faria <i>et al.</i> , 2020 (19)).
Sleeve	↑ (1 e 3m) (Kikuchi <i>et al.</i> , 2018 (25)) e (12m) (Murphy <i>et al.</i> , 2016 (20), Davies <i>et al.</i> , 2020 (17)); ↓ (6m) (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)).	↑ (6m) (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)); (3m) Não houve modificação (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)); ↓ (6m) (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)) e (12m) (Sanmiguel <i>et al.</i> , 2017 (26)).	Tendência de ↑ (1 e 3m) (Kikuchi <i>et al.</i> , 2018 (25)); ↑ (6m) (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)); ↓ (12m) (Sanmiguel <i>et al.</i> , 2017 (26)).	B: ↓ (3m) <i>Butyricimonas</i> (Chen <i>et al.</i> , 2020). F: ↑ (1 e 3m) <i>Streptococcus</i> (Kikuchi <i>et al.</i> , 2018 (25)), (3m) <i>Gemella</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Faecalibacterium</i> (Chen <i>et al.</i> , 2020), (12m) <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Streptococcus</i> e <i>Lactobacillus</i> (Murphy <i>et al.</i> , 2016 (20)), ↑ (6m) <i>Streptococcus luteciae</i> (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)), <i>Clostridium</i> , <i>Anaerostipes hadrus</i> , <i>Flavonifractor plautii</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Oscillibacter sp. KLE</i> , <i>Veillonella</i> e <i>Streptococcus</i> (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)), ↑ (12m) <i>Bulleidia</i> (Sanmiguel <i>et al.</i> , 2017 (26)), ↓ (3m) <i>Clostridiaceae</i> , <i>Anaerostipes</i> (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)), ↓ (6m) <i>Ruminococcus gnavus</i> e <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)).

Legenda: CB: Cirurgia Bariátrica, F/B: *Firmicutes/Bacteroidetes*, m: meses; RYGB: *Bypass* Gástrico em Y de Roux.

Quadro 2 – Comparação de *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, diversidade e bactérias específicas entre as cirurgias RYGB e Sleeve

Técnica Cirúrgica	<i>Actinobacteria</i>	<i>Proteobacteria</i>	Diversidade	Bactérias específicas
RYGB	↑ (6m) (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)), (9m) (Lee <i>et al.</i> , 2019 (24)) e (12m) (Murphy <i>et al.</i> , 2016 (20)).	↑ (6m) (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)), (9m) (Lee <i>et al.</i> , 2019 (24)), (12m) (Davies <i>et al.</i> , 2020 (17)) e (5 a 7 anos) (Faria <i>et al.</i> , 2020 (19)).	(9m) Tendência de ↑ (Lee <i>et al.</i> , 2019 (24)) e (12m) (Al Assal <i>et al.</i> , 2020 (23)); ↑ (3m) (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)), (6m) (Cortez <i>et al.</i> , 2018 (15), Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)), (12m) (Cortez <i>et al.</i> , 2018 (15), Murphy <i>et al.</i> , 2016 (20)) e (5 a 7 anos) (Faria <i>et al.</i> , 2020 (19)); (6m) Não houve diferença antes e depois da CB (Ward <i>et al.</i> , 2014 (27)) e (12m) (Davies <i>et al.</i> , 2020 (17)); (3m) Não houve diferença entre RYGB e Sleeve (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)); ↓ (8,3 ± 1,7 anos) (Gutiérrez-Repiso <i>et al.</i> , 2019 (28)).	A: ↑ (6m) <i>Bifidobacterium</i> (Chen <i>et al.</i> , 2017 (16)), ↑ (3m) <i>Slackia</i> (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)) e ↓ (3m) <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Collinsella</i> (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)), (6m) <i>Bifidobacteria bifidum</i> (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)). P: ↑ (3m) <i>Enterobacteriaceae</i> (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)), <i>Neisseria</i> (Al Assal <i>et al.</i> , 2020 (23)), <i>Klebsiella</i> , <i>Haemophilus</i> (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)), (6m) <i>Citrobacter</i> (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)), ↑ (12m) <i>Enterobacteriales</i> (Davies <i>et al.</i> , 2020 (17)), <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)), ↑ (5 a 7 anos) <i>Succinivibrio</i> e <i>Klebsiella</i> (Faria <i>et al.</i> , 2020 (19)), ↓ (6m) <i>Escherichia</i> (Chen <i>et al.</i> , 2017 (16)).
Sleeve	–	↑ (6m) (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)).	↑ (3m) (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18), Lin <i>et al.</i> , 2019) e (6m) (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)); (12m) Não houve diferença antes e depois da CB (Davies <i>et al.</i> , 2020 (17)); (3m) Não houve diferença entre RYGB e Sleeve (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)).	A: ↑ (12m) <i>Atopobium</i> (Sanmiguel <i>et al.</i> , 2017 (26)), ↓ (3m) <i>Bifidobacteriaceae</i> e <i>Bifidobacterium</i> (Sánchez-Alcoholado <i>et al.</i> , 2019 (22)), <i>Actinomyces</i> (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)), ↓ (6m) <i>Bifidobacteria dentium</i> (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)), ↓ (12m) <i>Bifidobacteriaceae</i> (Sanmiguel <i>et al.</i> , 2017 (26)). P: ↑ (3m) <i>Haemophilus</i> e <i>Klebsiella</i> (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)), ↑ (6m) <i>Enterobacteriales Bulleidia</i> , <i>Escherichia coli</i> (Medina <i>et al.</i> , 2017 (5)), <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (Farin <i>et al.</i> , 2020 (21)), ↓ (3m) <i>Oxalobacter</i> , <i>Sutterella</i> e <i>Desulfovibrio</i> (Chen <i>et al.</i> , 2020 (18)).

Legenda: CB: Cirurgia Bariátrica, m: meses; RYGB: *Bypass* Gástrico em Y de Roux.

Dos trabalhos selecionados, 13 estudos de 16 foram em RYGB (5,15–21,23,27,29–31), sendo 8 contendo população masculina e feminina (16–18,20,27,29,31), 2 apenas com mulheres (23,30) e 3 não informaram o sexo (5,15). Em contrapartida, 9 de 16 pesquisas foram realizadas com *Sleeve* (5,17,17,18,20,21,25,26,31,32), 6 contendo homens e mulheres em sua amostra (17,18,20,25,31,32), 1 apenas com indivíduos do sexo feminino (26) e 2 não informaram o sexo (5,21). O tempo de acompanhamento de pós-operatório dos estudos variou entre 1 mês e 8 anos, incluindo 1 (25,26,32), 3 (18,23,25,31,32), 6 (5,15,16,21,25,27), 9 (30) e 12 meses (15,17,20,23), 5 a 7 (19) e $8,3 \pm 1,7$ anos (29).

Discussão

A interação entre MI e CB é complexa e a cirurgia é considerada um modulador da MI, devido às alterações anatômicas e fisiológicas no intestino. Trata-se de uma condição multifacetada, na qual a CB resulta em alterações anatômicas e fisiológicas no intestino, somadas às mudanças no consumo alimentar e perda de peso no pós-cirúrgico que impactam a MI. Por outro lado, a composição da MI parece influenciar no prognóstico da perda de peso e melhora metabólica (5,10,33). Além das bactérias intestinais, metabólitos microbianos parecem desempenhar um importante papel em alterações fisiológicas e na saúde independentemente da técnica cirúrgica (34,35). Os metabólitos derivados do metabolismo microbiano, que incluem por exemplo ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares secundários, betaína e colina, podem atuar sinergicamente para benefícios no metabolismo e na redução do IMC após a CB (35,36). Em um estudo longitudinal com adultos com obesidade grave submetidos à RYGB ou *Sleeve*, verificou-se modificações significativas da composição da MI e de metabólitos microbianos nos períodos pré e pós-operatório (36).

Modificações na MI podem estar relacionadas à melhora da homeostase da glicose, perda de peso, em mudanças no curso dos alimentos e na motilidade no trato gastrointestinal e de acordo com o estado nutricional e dietoterapia após a CB (15,37,38). A dieta restrita em energia e rica em proteínas e a suplementação nutricional do paciente bariátrico podem estar associadas a alterações na digestão e absorção de alimentos e na composição da MI (38). Além disso, o acompanhamento multidisciplinar no pós-

operatório é importante para melhora nos parâmetros de saúde e para resultados satisfatórios em longo prazo (39,40).

Murphy e colaboradores observaram diminuição do IMC e remissão de DM2 um ano após *Sleeve* e RYGB (20). Naqueles com remissão de DM2, verificou-se aumento significativo do gênero *Roseburia intestinalis*, do filo F, o que também foi descrito em outros estudos recentes e independentemente da técnica cirúrgica, contribuindo possivelmente para melhora da sensibilidade à insulina. Cabe destacar que os resultados sobre as mudanças no filo F após a CB ainda são heterogêneos em ambas as técnicas cirúrgicas (17,20,30).

Em indivíduos com obesidade, é documentada desregulação da MI, especialmente quanto à maior abundância relativa de F e diminuição de B e de D, com prejuízo em termos de quantidade e variabilidade de espécies bacterianas. A maioria dos estudos da presente revisão sistemática corrobora com a literatura quanto a diminuição de D. A elevação de F, verificada em determinados trabalhos, tem ido associada ao aumento da absorção calórica, de ácidos graxos e do IMC (33).

A diminuição da razão F/B tem sido associada com perda de peso e melhora metabólica (23). Contudo, os resultados dos trabalhos selecionados foram contraditórios em ambas as técnicas cirúrgicas, com o mesmo número de achados com aumento e diminuição desta razão, não havendo similaridade entre os estudos em relação ao tempo de pós-cirúrgico.

O crescimento da abundância de P, verificado em diferentes períodos de pós-operatório de RYGB e depois de seis meses de *Sleeve*, pode ser em função de maior exposição aeróbia transitória e mudança de pH em decorrência da CB (33). Em camundongos submetidos à CB, esteve relacionada à melhora da sensibilidade à insulina, sugerindo um papel benéfico do filo P no metabolismo da glicose (30).

A abundância relativa do gênero *Veillonella*, do filo F, esteve maior em 4 dos 16 estudos com RYGB, embora o mesmo não tenha sido observado na técnica *Sleeve* (18,21,23,31). Trata-se de uma bactéria de colonização oral que pode ter sua abundância exacerbada em função da RYGB levar à menor exposição ao compartimento ácido do estômago, propiciando colonização aerotolerante e favorecendo o acesso de bactérias orais no intestino (21).

Em pacientes submetidos à RYGB, foi observada correlação negativa entre IMC e cinco gêneros de bactérias, incluindo *Veillonella*. Enquanto a abundância relativa dessas bactérias esteve elevada após três meses de CB, quando comparado ao período pré-

operatório, e relacionada à redução do IMC das voluntárias. A maior proporção de *Veillonella* pode ser devido à modificação do tamanho do estômago e da microbiota oral após a intervenção cirúrgica e tem sido associada ao controle da inflamação e do peso corporal (25).

Akkermancia muciniphila, do filo *Verrucomicrobia*, teve sua abundância relativa elevada em 4 dos 13 experimentos com RYGB (15,18,19,30) e em 3 dos 9 trabalhos com *Sleeve* (5,25,31). No entanto, observou-se diminuição em três participantes submetidos à RYGB. Esta bactéria parece estar associada à modulação da resposta imune e homeostase do metabolismo basal em camundongos livres de germes e à perda de peso e controle metabólico após a CB (15).

Quanto ao *Streptococcus*, gênero do filo F, houve maior abundância em 2 dos 13 estudos com RYGB, que pode favorecer a sobrevivência e proliferação de bactérias aerotolerantes, e em 1 dos 9 com *Sleeve* (21,23,25). Estudo com metagenoma europeu verificou crescimento significativo de *Streptococcus* em pacientes com DM2 persistente um ano após o procedimento cirúrgico, sugerindo associação positiva entre a expansão desse gênero de bactéria com o risco desta doença crônica. Naqueles que apresentaram remissão de DM2, também houve elevação significativa de *Roseburia intestinalis* (20), corroborando para a hipótese de que alterações na composição da MI após a CB podem estar associadas à remissão de DM.

Os resultados com *Faecalibacterium prausnitzii* se mostraram contrastantes visto que ocorreu crescimento e diminuição em indivíduos submetidos à RYGB e *Sleeve* (21,30). Este gênero tem sido diretamente relacionado com redução dos níveis plasmáticos de glicose e aumento da sensibilidade à insulina com possível efeito anti-inflamatório (30,41).

De maneira geral, a técnica RYGB parece resultar em maiores alterações da composição da MI comparada com *Sleeve* (27). Farin e colaboradores indicam que a RYGB parece ter maior impacto sobre o microbioma, comparado ao *Sleeve* (21). Assim, ainda que haja dieta, perda de peso e remissão de DM2 similares, o RYGB parece levar à maiores mudanças funcionais na MI, incluindo motilidade intestinal, alterações no fluxo de ácidos biliares e de hormônios intestinais (5,10). Nesse contexto, o equilíbrio ácido-base e a regulação do pH são importantes para que haja uma resposta imune adequada nesses pacientes (42). Após a CB, a diminuição do volume gástrico pode elevar os níveis de pH do estômago e intestino distal, permitindo a inibição de microrganismos anaeróbios e a proliferação de aeróbios facultativos, incluindo *P*, *Akkermansia muciniphila*,

Escherichia coli, *Bacteroides spp.* e bactérias associadas à microbiota oral (38), conforme observado nesta revisão sistemática.

A MI parece estimular o sistema imunológico e o sistema nervoso entérico, modulando o sistema nervoso central e impactando possivelmente a sinalização hipotalâmica de hormônios relacionados à fome e saciedade, regulação imune, motilidade e secreção intestinal e homeostase da mucosa do intestino. Esse mecanismo de interação entre a MI, sistema imunológico e neuroendócrino tem sido relacionado à permeabilidade intestinal, estado inflamatório, mudanças no comportamento alimentar e na sobrevivência e crescimento bacteriano (7), o que poderia explicar, em partes, a importância da MI no prognóstico cirúrgico.

Os dados ainda são inconsistentes sobre o impacto da CB na MI, o que se deve, em parte, aos estudos com pequeno número amostral, com falta de informação sobre o dado dietético e o tamanho da bolsa gástrica, experimentos contendo apenas mulheres ou sem informação sobre o sexo da população e presença de doenças associadas à obesidade (5,14,20,22,29). Também podem influenciar os resultados das pesquisas a hospitalização por si só, alterações na dieta, preferência e consistência alimentar e alimentação inadequada no pós-cirúrgico, uso de medicamentos (por diferentes profilaxias para erradicação de *Helicobacter pylori* ou infecção urinária, por exemplo), de antibióticos na fase perioperatória e de suplementos, complicações após a CB, desistência dos participantes ao longo da pesquisa, utilização de diferentes técnicas e condutas cirúrgicas e de extração do DNA para análise da composição da MI (17,18,27).

Ainda não se sabe o impacto a longo prazo da CB na MI, considerado tempo superior a 1 ano de pós-operatório, enquanto a maioria dos estudos acompanhou até 6 meses (5,15,16,21,25,27). Devido a esses possíveis vieses, as análises dos estudos desta revisão sistemática devem ser avaliadas com cautela.

Conclusão

O tratamento cirúrgico parece ter impacto em melhorias metabólicas no metabolismo lipídico, da glicose, remissão de DM2, na perda de peso e na alteração da composição da MI. Nos pacientes submetidos à RYGB, observou-se elevação de B, A, P e D na maioria dos experimentos. No entanto, quanto à razão F/B os estudos foram contrastantes. Após *Sleeve*, verificou-se crescimento da proporção de B, P e diversidade, não havendo relatos sobre A e consenso sobre a razão F/B. Em ambas as técnicas cirúrgicas, houve relatos de diminuição de F. Quanto aos gêneros de bactérias intestinais,

os achados não necessariamente são os mesmos dos filós e ainda não se sabe a magnitude dessa variação.

Os resultados são controversos, diferem conforme a técnica cirúrgica e podem modificar dependendo do período pós-operatório, não sendo possível ainda afirmar se as modificações na MI são permanentes e quais os resultados estariam associados apenas com a CB em si (modificações hormonais, anatômicas, funcionais e microbiológicas intestinais) e não com dieta e estilo e vida, por exemplo. Sendo precoce afirmar o impacto destas mudanças na MI como coadjuvantes na promoção de perda de peso e melhora metabólica após a CB.

Conformidade com os padrões éticos

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Aprovação ética: Para este tipo de estudo, o consentimento formal não é necessário.

Consentimento informado: Não se aplica.

Referências

1. WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs [Internet]. 2016 [citado 10 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/
2. ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade [Internet]. 2016 [citado 22 de junho de 2020]. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>
3. Zhou H, Urso CJ, Jadeja V. Saturated Fatty Acids in Obesity-Associated Inflammation. JIR. 2020;13:1–14.
4. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;101(44):15718–23.
5. Medina DA, Pedreros JP, Turiel D, Quezada N, Pimentel F, Escalona A, et al. Distinct patterns in the gut microbiota after surgical or medical therapy in obese patients. PeerJ. 2017;5:e3443.
6. Pajecki D, de Oliveira LC, Sabino EC, de Souza-Basqueira M, Dantas ACB, Nunes GC, et al. Changes in the intestinal microbiota of superobese patients after bariatric surgery. Clinics. 2019;74:e1198.

7. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune–Neuroendocrine Communication. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(5):954–67.
8. Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Matteo RD, Laudisio D, et al. Sleep Quality in Obesity: Does Adherence to the Mediterranean Diet Matter? *Nutrients*. 2020;12(5):1364.
9. Albaugh VL, Banan B, Ajouz H, Abumrad NN, Flynn CR. Bile acids and bariatric surgery. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017;56:75–89.
10. Ciobârcă 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.
11. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss: Links with Metabolic and Low-Grade Inflammation Markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049–57.
12. Palmisano S, Campisciano G, Silvestri M, Guerra M, Giuricin M, Casagrande B, et al. Changes in Gut Microbiota Composition after Bariatric Surgery: a New Balance to Decode. *J Gastrointest Surg*. 2019;24(8):1736–46.
13. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, Ichou F, Kayser BD, Dao MC, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019;68(1):70–82.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
15. Cortez RV, Petry T, Caravatto P, Pessôa R, Sanabani SS, Martinez MB, et al. Shifts in intestinal microbiota after duodenal exclusion favor glycemic control and weight loss: a randomized controlled trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;14(11):1748–54.
16. Chen H, Qian L, Lv Q, Yu J, Wu W, Qian H. Change in gut microbiota is correlated with alterations in the surface molecule expression of monocytes after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese type 2 diabetic patients. *American Journal of Translational Research*. 2017;9(3):1243–54.
17. Davies N, O’Sullivan JM, Plank LD, Murphy R. Gut Microbial Predictors of Type 2 Diabetes Remission Following Bariatric Surgery. *OBES SURG*. 2020;30(9):3536–48.
18. Chen G, Zhuang J, Cui Q, Jiang S, Tao W, Chen W, et al. Two Bariatric Surgical Procedures Differentially Alter the Intestinal Microbiota in Obesity Patients. *OBES SURG*. 2020;30(6):2345–61.

19. Faria SL, Santos A, Magro DO, Cazzo E, Assalin HB, Guadagnini D, et al. Gut Microbiota Modifications and Weight Regain in Morbidly Obese Women After Roux-en-Y Gastric Bypass. *OBES SURG.* 2020;1–9.
20. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. *OBES SURG.* 2016;27(4):917–25.
21. Farin W, Oñate FP, Plassais J, Bonny C, Beglinger C, Woelnerhanssen B, et al. Impact of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on gut microbiota: a metagenomic comparative analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2020;16(7):852–62.
22. Sánchez-Alcoholado L, Gutiérrez-Repiso C, Gómez-Pérez AM, García-Fuentes E, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Gut microbiota adaptation after weight loss by Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy bariatric surgeries. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2019;15(11):1888–95.
23. Al Assal K, Prifti E, Belda E, Sala P, Clément K, Dao M-C, et al. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. *Nutrients.* 2020;12(2):278.
24. Lee CJ, Florea L, Sears CL, Maruthur N, Potter JJ, Schweitzer M, et al. Changes in Gut Microbiome after Bariatric Surgery Versus Medical Weight Loss in a Pilot Randomized Trial. *OBES SURG.* 2019;29(10):3239–45.
25. Kikuchi R, Irie J, Yamada-Goto N, Kikkawa E, Seki Y, Kasama K, et al. The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass on Intestinal Microbiota Differs from that of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Japanese Patients with Obesity. *Clinical Drug Investigation.* 2018;38(6):545–52.
26. Sanmiguel CP, Jacobs J, Gupta A, Ju T, Stains J, Coveleskie K, et al. Surgically Induced Changes in Gut Microbiome and Hedonic Eating as Related to Weight Loss: Preliminary Findings in Obese Women Undergoing Bariatric Surgery. *Psychosomatic Medicine.* 2017;79(8):880–7.
27. Ward EK, Schuster DP, Stowers KH, Royse AK, Ir D, Robertson CE, et al. The Effect of PPI Use on Human Gut Microbiota and Weight Loss in Patients Undergoing Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *OBES SURG.* 2014;24(9):1567–71.

28. Gutiérrez-Repiso C, Moreno-Indias I, de Hollanda A, Martín-Núñez GM, Vidal J, Tinahones FJ. Gut microbiota specific signatures are related to the successful rate of bariatric surgery. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(2):942–52.
29. Gutiérrez-Repiso C, Moreno-Indias I, de Hollanda A, Martín-Núñez GM, Vidal J, Tinahones FJ. Gut microbiota specific signatures are related to the successful rate of bariatric surgery. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(2):14.
30. Lee CJ, Florea L, Sears CL, Maruthur N, Potter JJ, Schweitzer M, et al. Changes in Gut Microbiome after Bariatric Surgery Versus Medical Weight Loss in a Pilot Randomized Trial. *OBES SURG*. 2019;29(10):3239–45.
31. Sánchez-Alcoholado L, Gutiérrez-Repiso C, Gómez-Pérez AM, García-Fuentes E, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Gut microbiota adaptation after weight loss by Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy bariatric surgeries. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(11):1888–95.
32. Lin BY, Lin W-D, Huang C-K, Hsin M-C, Lin W-Y, Pryor AD. Changes of gut microbiota between different weight reduction programs. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(5):749–58.
33. Campisciano G, Palmisano S, Cason C, Giuricin M, Silvestri M, Guerra M, et al. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Beneficial Microbes*. 2018;9(3):367–73.
34. Gralka E, Luchinat C, Tenori L, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Metabolomic fingerprint of severe obesity is dynamically affected by bariatric surgery in a procedure-dependent manner. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1o de dezembro de 2015;102(6):1313–22.
35. Yu D, Shu X-O, Howard EF, Long J, English WJ, Flynn CR. Fecal metagenomics and metabolomics reveal gut microbial changes after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. novembro de 2020;16(11):1772–82.
36. Shen N, Caixàs A, Ahlers M, Patel K, Gao Z, Dutia R, et al. Longitudinal changes of microbiome composition and microbial metabolomics after surgical weight loss in individuals with obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(8):1367–73.
37. Pajecki D, de Oliveira LC, Sabino EC, de Souza-Basqueira M, Dantas ACB, Nunes GC, et al. Changes in the intestinal microbiota of superobese patients after bariatric surgery. *Clinics*. 2019;74:e1198.
38. Ciobârcă 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.

39. Costa ACC, Ivo ML, Cantero W de B, Tognini JRF. Obesity in candidates for bariatric surgery. *ACTA Paulista de Enfermagem*. 2008;22(1):55–9.
40. Pereira A, Freire CC, De Godoy EP, Viegas F, Marchesini JCD, Zanella MT. *Cirurgia Bariátrica e Metabólica: Abordagem Multiprofissional*. Rio de Janeiro, RJ: Rubio; 2019.
41. Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong M-L, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(6):514–22.
42. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. *CJASN*. 2015;10(12):2232–42.

6.2 Manuscrito 2

Associação do perfil da microbiota intestinal com o consumo de compostos fenólicos em mulheres com obesidade

Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra¹, Louise Crovesy¹, Fernanda Mattos¹, Eliane Lopes Rosado¹

1- Departamento de Nutrição e Dietética (DND), Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro - campus Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência do autor:

Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra

email: vivianrcoimbra@gmail.com

telefone: +55 21 3938-6601

fax: +55 21 2280 8343

Resumo A obesidade é uma doença crônica não transmissível, metabólica, inflamatória, complexa e multifatorial. A dieta é considerada um modulador da microbiota intestinal (MI) e os compostos fenólicos podem ser promissores como coadjuvantes no tratamento da obesidade por contribuírem para o equilíbrio da MI devido às suas características prebióticas. Contudo, ainda não está claro o impacto do consumo de compostos fenólicos

na composição da MI ou quais substâncias estariam associadas a esta modulação. O objetivo deste estudo transversal foi analisar a associação entre o consumo de compostos fenólicos e o perfil da MI de mulheres com obesidade. Foram avaliadas trinta mulheres adultas com idade entre 25 e 50 anos diagnosticadas com obesidade grau I. Realizou-se avaliação dietética, bioquímica, antropométrica e da MI pelo método RT-qPCR. Foi observado consumo insuficiente de fibras dietéticas e correlação fraca com associação negativa, porém significativa, entre resveratrol e razão *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) e de quercetina com *Verrucomicrobia* e de ácidos fenólicos com *Actinobacteria* (A), *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia*. Correlação negativa e fraca foi verificada para A com colesterol total (CT) e triglicerídeos e para *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia* com triglicerídeos, apesar de não apresentarem significância estatística. Resultado estatisticamente significativo foi apresentado entre F e razão F/B com idade, embora a correlação entre essas variáveis seja considerada muito fraca. Esses dados reforçam a importância de um padrão alimentar saudável, incluindo frutas, hortaliças e outras fontes de fenólicos na promoção de saúde, inclusive da MI.

Palavras-chave Microbiota intestinal, Compostos fenólicos, Obesidade

Introdução

A obesidade é uma doença crônica não transmissível e multifatorial e sua prevalência tem aumentado nas últimas décadas (1). Considerada um dos principais problemas de saúde pública, é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal com potencial prejuízo à saúde (2). É fator de risco para resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e outras complicações (3,4). Resulta da interação entre genética, estilo de vida e fatores ambientais, incluindo hábitos alimentares (1). Nas últimas décadas, sua etiologia também tem sido associada à alteração da composição da microbiota intestinal (MI) (3).

A MI é formada por um agregado de microrganismos presentes no intestino, onde é estimado ter cem vezes mais genes do que o genoma humano (5). A dieta é considerada uma das principais ferramentas para promoção do equilíbrio da MI e pode levar à rápidas alterações na diversidade e proporção de bactérias intestinais (6). Evidências científicas

indicam que o consumo de compostos fenólicos poderia ter efeitos benéficos na saúde humana, contribuindo para o equilíbrio da MI (7).

As fibras dietéticas podem atuar como coadjuvantes no tratamento da obesidade, na redução do estado inflamatório e no manejo da disbiose, devido às estruturas químicas complexas e funcionalidades (8). Polifenóis são fontes de fibras e consistem em metabólitos secundários de plantas e podem ser encontrados no cacau, café, sementes, frutas vermelhas, legumes, azeite de oliva extravirgem, maçãs, azeitonas, nozes, repolho, alface, vinho, chá e cereais integrais (7,9). São classes dos compostos fenólicos ácidos fenólicos (ácido cafeico e ácido clorogênico), flavonoides, estilbenoides (resveratrol) e lignanas (9,10).

Nos últimos anos, um número crescente de estudos tem sido realizado sobre as propriedades prebióticas dos fenólicos e a respeito de sua função fisiológica no intestino e na modificação da composição da MI (7). É documentado que polifenóis contêm propriedades cardio e neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias. Além disso, parecem ser capazes de atuar na prevenção e tratamento da obesidade. O agregado de microrganismos presentes no intestino parece influenciar a biodisponibilidade dos compostos fenólicos, alterando sua estrutura glicosídica. Por serem metabolizados pela MI, glicosídeos podem ser convertidos em agliconas por enzimas presentes na MI e, em seguida, submetidos à atividade de enzimas de fase II no fígado gerando glucuronídeos e/ou sulfatos, conjugados de polifenóis excretados pela bile que retornam ao trato gastrointestinal (7). Apenas 5 a 10% de polifenóis é absorvido no intestino delgado e o restante, cerca de 90 a 95%, é degradado no cólon por atividades enzimáticas da MI. No intestino, é convertido em metabólitos biodisponíveis e, posteriormente, eliminado pela urina. A MI parece estar envolvida na regulação dos efeitos dos polifenóis na saúde humana e essas substâncias, por sua vez, podem interferir em sua própria biodisponibilidade no intestino dependendo da qualidade e quantidade ingerida (9,11).

O consumo habitual de compostos fenólicos tem sido considerado um promissor coadjuvante no tratamento da obesidade (11,12). Contudo, seus possíveis efeitos na diversidade e proporção de bactérias ou em gêneros de bactérias intestinais ainda são

inconclusivos. Por este motivo, o objetivo desse trabalho foi analisar a associação entre o consumo de compostos fenólicos e o perfil da MI de mulheres com obesidade.

Métodos

População do estudo

O presente estudo transversal foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) sob os protocolos 072/10, 101-14 e 845.537. O registro no *Clinical Trial* foi aprovado sob o número NCT02505854.

As participantes foram identificadas e recrutadas por meio do website do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) da UFRJ, entre março e setembro de 2015. Foram selecionadas trinta e duas mulheres adultas com idade entre 25 e 50 anos diagnosticadas com obesidade grau I e II, caracterizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) entre 30 e 39,99 kg/m², no entanto, trinta completaram todas as etapas do estudo. Todas as participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice II), conforme Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

Os critérios de exclusão foram gestantes, lactantes, em menopausa, fumantes, etilistas, mulheres submetidas à cirurgia bariátrica, que apresentassem doenças crônicas exceto obesidade, em uso contínuo de medicamentos, excluindo anticoncepcional, em uso de antidepressivos, antiácidos, laxantes, enzimas digestivas, bloqueadores H₂, inibidores de bomba de próton, suplementos alimentares, probióticos, prebióticos, simbióticos, fitoterápicos e que apresentassem alteração do peso corporal nos últimos três meses.

Avaliação do consumo alimentar

As participantes em sua totalidade preencheram um registro alimentar de três dias não consecutivos, sendo dois típicos durante a semana, e um dia atípico, caracterizado por final de semana ou feriado (13).

As informações necessárias para análise da ingestão alimentar foram verificadas. Em caso de longos intervalos entre as refeições e/ou menos de cinco alimentos registrados ao longo do dia, as voluntárias foram questionadas se houve esquecimento no registro de refeições (14). Para os alimentos que não constavam no programa, foram considerados

outros com composição similar. Em preparações ausentes no *software*, orientou-se descrever a receita no registro alimentar de três dias.

O programa DietPro 5i Profissional® foi utilizado para a análise da composição química dos alimentos, tais como energia, macronutrientes, fibras dietéticas, ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) e ácidos graxos saturados (AGS), com base na Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO) (15), Philippi (16) e *United States Department of Agriculture* (USDA) (17).

Ao realizar os cálculos na TACO, o óleo de soja foi adicionado por não constar originalmente em determinadas preparações. Sobre o peso do alimento cru, foram considerados de óleo de soja 4% para o arroz, 3,33% para o feijão e 2,5% para grelhados (18). O cálculo utilizado foi o peso do alimento cru igual ao peso cozido ou grelado dividido pelo fator térmico dos alimentos (19).

Avaliação do consumo e quantificação dos compostos fenólicos

O consumo alimentar de compostos fenólicos foi avaliado pelo registro alimentar de três dias. Para quantificação, foi realizada uma busca no conteúdo de polifenóis dos alimentos relatados nos prontuários pelo *website* do Phenol-explorer versão 3.6 (<http://phenol-explorer.eu/compounds>) (20). O consumo médio das fontes alimentares dos compostos fenólicos presentes nos registros alimentares foi considerado, ainda que algumas fontes alimentares não tenham sido consumidas por determinadas participantes. As amostras de fezes foram coletadas no mesmo período do consumo de fenólicos.

Variáveis antropométricas e laboratoriais

Altura, peso corporal, IMC e perímetro da cintura (PC) das mulheres foram avaliadas. Foi utilizada a balança eletrônica com capacidade de 200kg e precisão de 50g para medir o peso. A estatura foi medida com o antropômetro portátil com precisão de 1mm. As mulheres foram orientadas a retirarem objetos do bolso e ficarem descalças, com pés juntos, braços relaxados ao lado do corpo e olhar no plano de Frankfurt. O cálculo do IMC foi realizado pela divisão do peso pela altura ao quadrado. O PC foi medido por duas vezes não consecutivas no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com a fita antropométrica inelástica Sanny® (20,21).

Para análise de glicemia, triglicerídeos, colesterol total e colesterol HDL, foi utilizado método enzimático-colorimétrico (22–25). VLDL-c e LDL-c foram calculadas pela fórmula de Friedwald (26,27). O cálculo de resistência à insulina teve como base os

valores de glicemia e insulina de jejum, pelo Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina (HOMA-IR).

Análise da microbiota intestinal

Amostras de fezes foram coletadas para obtenção do ácido desoxirribonucléico (DNA) das bactérias presentes na amostra. Foram avaliados F, B, A, *Verrucomicrobia* e a classe *Gammaproteobacteria*.

No Laboratório de Biologia de Anaeróbios do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes (IMPG), foi feita por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR). O DNA foi extraído em uma amostra contendo cerca de 200 mg de fezes com o kit comercial QIAamp® fast DNA stool mini da Biotech (Qiagen, Düsseldorf, Germany). A quantificação relativa dos principais filos da MI e da classe *Gammaproteobacteria* foi realizada pelo método RT-qPCR, por meio da detecção de genes de 16S rRNA.

Análises estatísticas

As variáveis quantitativas foram apresentadas e analisadas na forma de média \pm desvio padrão. Foi adotado como significância $p < 0,05$. O teste de normalidade de *Kolmogorov Smirnov* foi utilizado para definição do teste estatístico. A análise da associação entre os valores relativos na MI e os compostos fenólicos foi realizada por meio do teste de correlação de Pearson. Os dados foram analisados pelo *software* estatístico *Statistical Package for Social Science* versão 22.0 (SPSS, IBM Corporation, NY).

Resultados

A população de estudo foi composta por um total de trinta mulheres, com idade de $33,75 \pm 6,98$ anos. A caracterização nutricional das mulheres participantes do estudo está apresentada na Tabela 1. Foi observado IMC médio de $34,58 \pm 2,81$, obesidade grau I em sua maioria, perfil lipídico e glicemia de jejum adequados, mas com valores de lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) indicando baixo risco cardiovascular.

Segundo a avaliação do perímetro de cintura, há risco aumentado de complicações metabólicas.

Tabela 1 – Caracterização nutricional das mulheres participantes do estudo (N=30)

Indicadores	Média ± DP
Idade (anos)	33,74 ± 7,1
Peso (kg)	89,77 ± 11,4
Altura (m)	1,61 ± 0,07
IMC (kg/m²)	34,61 ± 2,85
PC (cm)	97,35 ± 9,02
CT (mg/dL)	182,57 ± 32,91
LDL-c (mg/dL)	115,07 ± 28,68
HDL-c (mg/dL)	46,97 ± 9,8
VLDL-c (mg/dL)	22,53 ± 8,72
TG (mg/dL)	112,6 ± 43,61
HbA1c (%)	5,14 ± 0,44
Glicemia de jejum (mg/dL)	93,23 ± 6,95
Insulina de jejum (μU/mL)	14,79 ± 6,18
HOMA – IR	3,44 ± 1,61

Legenda: cm: centímetros; CT: colesterol total; dL: decilitros; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-c: lipoproteína de alta densidade colesterol; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; IMC: índice de massa corporal; Kg: quilos; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade colesterol; m: metros; m²: metros ao quadrado; mg: miligramas; mL: mililitros; N: número; PC: perímetro da cintura; TG: triglicerídeos; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa colesterol; μU: microgramas.

O consumo calórico e de macronutrientes das participantes do estudo se encontram na Tabela 2. Conforme o valor energético total (VET), a distribuição de macronutrientes foi normoproteica, normolipídica e normoglicídica. O consumo de fibras dietéticas se mostrou inferior às recomendações do Consenso Latino-Americano de Obesidade que indica de 20 a 30g diárias. O consumo de AGS, AGMI e AGPI se encontram dentro da proporção adequada, de acordo com os valores propostos pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) (28).

Tabela 2 – Consumo energético e de macronutrientes das participantes do estudo (N=30)

Indicadores	Média ± DP
Energia (Kcal)	1631,52 ± 546,82
Proteína (% VET)	18,13 ± 6,51
Lipídios (% VET)	29,64 ± 8,25
Carboidrato (% VET)	51,74 ± 10,89
Colesterol (mg)	270,04 ± 198,17
Fibras (g)	17,47 ± 9,42
AGMI (% VET)	9,06 ± 3,43
AGPI (% VET)	6,09 ± 2,93
AGS (% VET)	9,92 ± 3,77

Legenda: AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; AGS: ácidos graxos saturados; g: gramas; Kcal: quilocalorias; mg: miligramas; N: número; VET: Valor energético total.

Nas tabelas 3 e 4, encontram-se informações sobre o perfil de bactérias intestinais e consumo de compostos fenólicos das participantes do estudo.

Tabela 3 – Perfil de bactérias intestinais das participantes do estudo (N=30)

Indicadores	Média ± DP
Filo <i>Firmicutes</i> (%)	4,58 ± 13,83
Filo <i>Bacteroidetes</i> (%)	34,65 ± 29,45
Razão F/B (%)	0,4 ± 1,19
Filo <i>Actinobacteria</i> (%)	0,1 ± 0,23
Filo <i>Verrucomicrobia</i> (%)	0,04 ± 0,11
Classe <i>Gammaproteobacteria</i> (%)	0,32 ± 0,97

Legenda: F/B: *Firmicutes/Bacteroidetes*; N: número.

Tabela 4 – Consumo de compostos fenólicos das participantes do estudo (N=30)

Indicadores	Média ± DP
Consumo total de fenólicos (mg/g PF)	273,83 ± 313,32
Catequina (mg/g PF)	3,92 ± 8,38
Epicatequina (mg/g PF)	3,51 ± 6,43
Epicatequina-3-O-galato (mg/g PF)	0,22 ± 0,95
Quercetina (mg/g PF)	0,42 ± 0,47
Ácidos fenólicos (mg/g PF)	2,72 ± 19,57
Resveratrol (mg/g PF)	0,01 ± 0,03

Legenda: g: gramas; mg: miligramas; N: número; PF: peso fresco do alimento.

Na tabela 5, estão apresentados os resultados da análise de associação entre o perfil das bactérias intestinais e a média do consumo de compostos fenólicos das participantes do estudo. A análise indica correlação fraca, porém significativa para epigallocatequina e resveratrol com razão *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B), quercetina com *Verrucomicrobia*, ácidos fenólicos com A, *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia*. Foi observada forte correlação dos ácidos fenólicos com F e razão F/B, apesar de não apresentarem significância estatística.

Tabela 5 – Associação entre o perfil das bactérias intestinais e média do consumo de compostos fenólicos das participantes do estudo (N=30)

Filos/Fenólicos	Fenólicos totais	Catequina	Epicatequina	Epigallocatequina	Quercetina	Epicatequina-3-O-galato	Ácidos fenólicos	Resveratrol
<i>Bacteroidetes</i>	r = -0,12	r = 0,17	r = 0,18	r = -0,23	r = 0,28	r = 0,12	r = -0,15	r = -0,18
<i>Firmicutes</i>	r = -0,12	r = -0,11	r = -0,14	r = -0,05	r = 0,16	r = -0,19	r = 0,98	r = -0,05
<i>Actinobacteria</i>	r = 0,14	r = -0,19	r = -0,26	r = -0,08	r = -0,17	r = 0,05	r = -0,04*	r = -0,09
<i>Gammaproteobacteria</i>	r = 0,27	r = -0,15	r = -0,21	r = -0,06	r = -0,10	r = -0,09	r = -0,03*	r = -0,07
<i>Verrucomicrobia</i>	r = 0,53	r = -0,15	r = -0,22	r = -0,05	r = -0,04*	r = -0,20	r = -0,00*	r = -0,07
Razão F/B	r = -0,08	r = -0,14	r = -0,18	r = -0,04*	r = 0,12	r = -0,25	r = 0,94	r = -0,04*

Legenda: F/B: *Firmicutes/Bacteroidetes*; N: número; r: relação.

* p valor menor que 0,05

Tabela 6 – Associação entre o perfil de bactérias intestinais e a média de idade, CT e triglicerídeos das participantes do estudo (N=30)

Filos	Idade	CT	Triglicerídeos
<i>Bacteroidetes</i> (%)	r = -0,14	r = -0,12	r = -0,24
<i>Firmicutes</i> (%)	r = -0,03*	r = -0,23	r = -0,22
<i>Actinobacteria</i> (%)	r = 0,06	r = -0,3	r = -0,35
<i>Gammaproteobacteria</i> (%)	r = 0,06	r = -0,26	r = -0,35
<i>Verrucomicrobia</i> (%)	r = 0,14	r = -0,12	r = -0,32
Razão F/B (%)	r = 0,05*	r = -0,25	r = -0,24

Legenda: CT: colesterol total; F/B: *Firmicutes/Bacteroidetes*; N: número; r: relação.

*p valor menor que 0,05

Na tabela 6, os resultados indicam correlação fraca e negativa para *Actinobacteria* (A) com CT e triglicerídeos e para *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia* com triglicerídeos, apesar de não apresentarem significância estatística. Por outro lado, observou-se resultado estatisticamente significativo entre F e razão F/B com idade, embora a correlação entre essas variáveis seja considerada muito fraca.

Discussão

A composição da MI é alterada especialmente pela alimentação (9). No entanto, a modificação de hábitos alimentares nas últimas décadas tem sido relacionada com um padrão dietético ocidentalizado, caracterizado pelo consumo habitual insuficiente de frutas, verduras, cereais integrais e leguminosas, incluindo alimentos de origem vegetal que contenham fibras dietéticas e compostos fenólicos (4,29–31).

As participantes apresentaram um consumo de fibras dietéticas em média de 17,47g diárias, quantidade inferior às recomendações Diretriz Brasileira de Obesidade que preconiza 20-30g/dia (1). Essa inequação está associada com hábitos alimentares reduzidos em frutas e hortaliças e, conseqüentemente, em fenólicos por mulheres com IMC ≥ 30 Kg/m². Conforme esse entendimento, publicações recentes indicam que a riqueza de bactérias da MI está associada à adequada ingestão de fibras dietéticas e de lipídios e que a dieta de cafeteria pode causar prejuízos na biossíntese de flavonoides, contribuindo para o fenótipo de obesidade (1,8,32).

Carboidratos acessíveis à microbiota, como fibras dietéticas, têm sido considerados importantes moduladores da MI (33). Dessa forma, um padrão de alimentação desequilibrado em qualidade e proporção de macronutrientes pode levar à disbiose. Trata-se de um desequilíbrio de microrganismos do intestino, com predomínio de bactérias com maior potencial patogênico, que pode levar à alteração do metabolismo de ácidos biliares, aumento da extração de caloria da dieta e da inflamação crônica de baixo grau, favorecendo o desenvolvimento de doenças metabólicas (34,35).

O consumo reduzido de fibras dietéticas e alimentação hiperlipídica podem contribuir para níveis elevados da razão F/B, observado em indivíduos com obesidade, quando comparados com eutróficos (6,36,37). A melhora dos níveis de glicose, diminuição do acúmulo de adiposidade e do peso corporal têm sido atribuídos à redução da razão F/B, em decorrência do consumo adequado de frutas e vegetais ricos em polifenóis (38).

Os dados deste estudo indicam forte correlação positiva entre ácidos fenólicos com F e razão F/B, apesar de não apresentarem significância estatística. À medida que há maior consumo de fenólicos, parece ocorrer também o aumento da abundância relativa de F e da razão F/B, ao contrário de achados na literatura. Destaca-se que F possui gêneros ou espécies de bactérias que podem favorecer a perda de peso, mas a análise somente do filo como um todo não tem sido conclusiva sendo necessária a investigação de seus gêneros também. Adicionalmente, a elevação da razão F/B, crescimento de F, diminuição de B e da diversidade de bactérias intestinais na obesidade ainda são contraditórios em ensaios clínicos e nos artigos de revisão (6,36,37,39).

Nas análises, observou-se correlação fraca, porém com associação negativa e significativa entre resveratrol e razão F/B. Ou seja, quanto maior o consumo de resveratrol, menor a relação com a razão F/B, corroborando com a literatura (40). O mesmo resultado foi constatado para quercetina com *Verrucomicrobia*, ácidos fenólicos com *A*, *Gammaproteobacteria*, e *Verrucomicrobia*, e para epigallocatequina com razão F/B.

Reforçando os dados apresentados, em experimentos com roedores, o consumo de epigallocatequina foi associado à redução da razão F/B, regulação da disbiose intestinal, promoção do equilíbrio da MI e um promissor contribuinte para prevenção e tratamento da obesidade (9).

No presente trabalho, as amostras de fezes foram coletadas no mesmo período do consumo de fenólicos e ressalta a importância da manutenção de hábitos alimentares saudáveis de forma constante, visto que a composição da MI pode modificar rapidamente de acordo com o padrão alimentar. Dessa forma, o consumo habitual de polifenóis tem sido estudado como uma estratégia promissora na prevenção e controle de doenças crônicas por meio da possível contribuição para homeostase da MI por suas prováveis funções prebióticas, cardio e neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias (7,9,11).

A estimativa de consumo em algumas populações é de aproximadamente 1g/dia e algumas dietas, como a mediterrânea, são caracterizadas por serem ricas nesses compostos que incluem catequinas, antocianinas, curcumina e resveratrol e que têm sido associados a melhorias no metabolismo lipídico e perda de peso corporal (9).

Outro dado interessante deste trabalho foi a correlação negativa do filo *Verrucomicrobia* com quercetina. Também foi observada correlação negativa do filo *Verrucomicrobia* com ácidos fenólicos, encontrados no suco de uva, café, grão de bico, soja, cenoura, batata doce e repolho, por exemplo. Houve correlação positiva e sem significância estatística com o consumo de fenólicos totais. Em estudos em animais, a suplementação com quercetina tem sido associada com efeitos benéficos na obesidade, antioxidantes e anti-inflamatórios, incluindo a melhora da disbiose intestinal mediada por receptores do tipo *Toll 4* e relacionada à endotoxemia metabólica, além do aumento da produção de butirato e melhora do equilíbrio da MI (9). Em estudo com ratos obesos, a administração de quercetina, por meio de extrato de romã, esteve relacionada com aumento de *Akkermansia muciniphila*, gênero do filo *Verrucomicrobia*, pela ação prebiótica. Por outro lado, o consumo de frutas e vegetais, por meio da dieta, tem sido considerado um fator importante para homeostase intestinal e saúde metabólica por serem fontes de compostos fenólicos (41).

Polifenóis, presentes em maçãs, frutas vermelhas, cacau, café, azeite de oliva extravirgem, parecem ter efeitos benéficos na obesidade, como redução do peso corporal, do IMC e dos perímetros de cintura e quadril. Fontes de polifenóis, como extrato de *cranberry*, possuem alto peso molecular, dificultando a sua absorção e favorecendo a sua permanência no intestino, a interação com as bactérias e com o epitélio intestinal, auxiliando na produção de muco e contribuindo para o equilíbrio da MI (41). Também está em estudo sua possível ação prebiótica sobre bactérias intestinais e os efeitos de aumento da beta-oxidação, inibição da síntese de ácidos graxos, melhora da sensibilidade à insulina, indução do tecido adiposo marrom, inibição da diferenciação de adipócitos e de doença metabólica relacionada à obesidade por favorecer a redução da razão F/B, por exemplo. Têm sido documentados efeitos antimicrobianos, contribuindo para a degradação de bactérias competitivas de *Akkermansia muciniphila* (12).

Acredita-se que a *Akkermansia muciniphila* possa estimular a produção de mucina, contribuindo para propriedades anti-inflamatórias e anti-obesidade (38). Apesar de estar significativamente reduzida em indivíduos obesos, o papel deste gênero e do filo *Verrucomicrobia* na melhora metabólica, por meio do consumo de alimentos fonte de polifenóis, ainda necessita ser investigado (7). Por outro lado, a *Gammaproteobacteria*, outro filo de bactéria intestinal, tem sido associada à produção de endotoxinas e ao aumento da inflamação crônica de baixo grau, que poderia contribuir para a progressão da obesidade (8).

Nas análises do presente estudo, embora não tenham apresentado significância estatística, observou-se correlação negativa e fraca entre A e CT e triglicerídeos e para *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia* com triglicerídeos. Além disso, resultado estatisticamente significativo foi apresentado entre F e razão F/B com idade, mas a correlação encontrada entre as variáveis foi muito fraca. A abundância relativa de F e a razão F/B são consideradas altamente variáveis entre indivíduos de uma mesma população, possivelmente em decorrência de fatores incluindo estilo de vida, dieta, atividade física e a própria obesidade. Há evidência de que na obesidade a razão F/B esteja mais alta do que em eutróficos, mas atualmente ainda é precoce associar esta razão com obesidade e com outros fatores incluindo idade que é reforçado por outro estudo que indica que não se pode afirmar que diferenças significativas na MI ocorram faixas etárias distintas (27,42).

O aumento das concentrações plasmáticas de colesterol, por sua vez, apresenta relação com a elevação do risco de doenças cardiovasculares. A alteração da composição da MI parece modificar o metabolismo do colesterol em função da maior absorção de ácidos biliares pela circulação entero-hepática (43). Em humanos, a *Akkermania muciniphila*, esteve inversamente correlacionada com os níveis plasmáticos de triglicerídeos em anexodois estudos, conforme observado neste trabalho, estando relacionada com a colonização da mucosa do intestino e melhora do metabolismo basal (44,45).

A dieta é descrita como um dos principais contribuintes para a regulação dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, pois os lipídios da dieta são compostos especialmente por triglicerídeos. Além disso, uma alimentação rica em proteína de origem animal e lipídios saturados poderia contribuir para elevação da abundância de microrganismos tolerantes à bile, incluindo *Bilophila*, gênero do filo *Gammaproteobacteria*, associado com elevação do LDL-colesterol (42,46).

Em contrapartida, outro estudo verificou que *Gammaproteobacteria* parece estar inversamente associado com dieta hiperlipídica (32), reforçando os resultados deste artigo. Elevadas proporções de A também têm sido relacionadas com alimentação rica em lipídios saturados e proteína de origem animal (9). *Bifidobacterium*, gênero do filo A, tem sido fortemente correlacionado com aumento do lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c), melhora da função da barreira da MI e, conseqüentemente, dos níveis de endotoxemia metabólica (47). Contudo, esses resultados são contrários aos dados mostrados, o que poderia sugerir que os achados dos filós não necessariamente são os mesmos dos gêneros.

Cabe mencionar que os resultados do consumo total e de algumas subclasses de polifenóis sobre a adiposidade e controle de peso corporal ainda são inconsistentes, em função da variabilidade interindividual da MI, heterogeneidade do desenho e população de estudo e período de intervenção, que podem modificar a absorção desses compostos (11,12). A recomendação de polifenóis é considerada uma lacuna na ciência, no entanto incluir variedades de alimentos fontes de compostos fenólicos pode contribuir para a saúde da MI e, conseqüentemente, do hospedeiro.

O estudo apresentou limitações, como a inclusão da maioria das pesquisas estrangeiras, não englobando peculiaridades da alimentação brasileira e pequeno número amostral em função da seleção criteriosa em obter uma população homogênea. Porém, é considerado benéfico o experimento ter sido conduzido somente com mulheres, minimizando o risco de viés devido à possibilidade da MI modificar conforme o sexo.

Conclusão

Os resultados sugerem correlação fraca, porém negativa e significativa entre resveratrol e razão F/B e de quercetina com *Verrucomicrobia* e de ácidos fenólicos e triglicerídeos com A, *Gammaproteobacteria* e *Verrucomicrobia* e indicam correlação fraca e negativa para A com CT e triglicerídeos, apesar de não apresentarem significância estatística. Observou-se resultado estatisticamente significativo entre F e razão F/B com idade com correlação muito fraca.

O consumo de fibras dietéticas se mostrou reduzido em mulheres com obesidade, o que indica ingestão de baixa variedade e quantidade insuficiente de fenólicos, como café, cacau, chocolate amargo, chicória, morango, uva preta, azeite de oliva extravirgem, laranja, corrobora para o desequilíbrio da MI e, por conseguinte, para o aumento do risco de desenvolvimento e progressão de doenças crônicas. Esses dados reforçam a importância de um padrão alimentar saudável, incluindo frutas, hortaliças e outras fontes de fenólicos na promoção de saúde, inclusive da MI, podendo beneficiar o metabolismo e atuar na prevenção de doenças crônicas.

Conformidade com os padrões éticos

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Aprovação ética: Para este tipo de estudo, o consentimento formal não é necessário.

Consentimento informado: Não se aplica.

Referências

1. ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade [Internet]. 2016 [citado 22 de junho de 2020]. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>
2. WHO. The world health report 1997: conquering suffering, enriching humanity [Internet]. 1997 [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/whr/1997/en/whr97_en.pdf?ua=1

3. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291.
4. Zhou H, Urso CJ, Jadeja V. Saturated Fatty Acids in Obesity-Associated Inflammation. *JIR*. 2020;13:1–14.
5. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(44):15718–23.
6. Palmisano S, Campisciano G, Silvestri M, Guerra M, Giuricin M, Casagrande B, et al. Changes in Gut Microbiota Composition after Bariatric Surgery: a New Balance to Decode. *J Gastrointest Surg*. 2019;24(8):1736–46.
7. Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. *Molecules*. 2019;24(2):370.
8. Yin R, Kuo H-C, Hudlikar R, Sargsyan D, Li S, Wang L, et al. Gut Microbiota, Dietary Phytochemicals, and Benefits to Human Health. *Current Pharmacology Reports*. 2019;5:332–44.
9. Carrera-Quintanar L, López Roa RI, Quintero-Fabián S, Sánchez-Sánchez MA, Vizmanos B, Ortuño-Sahagún D. Phytochemicals That Influence Gut Microbiota as Prophyllactics and for the Treatment of Obesity and Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*. 2018;9734845.
10. Castro-Barquero S, Lamuela-Raventós R, Doménech M, Estruch R. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. *Nutrients*. 2018;10(10):1523.
11. Cueva C, Gil-Sánchez I, Ayuda-Durán B, González-Manzano S, González-Paramás A, Santos-Buelga C, et al. An Integrated View of the Effects of Wine Polyphenols and Their Relevant Metabolites on Gut and Host Health. *Molecules*. 2017;22(1):99.
12. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2983.
13. DeFina LF, Marcoux LG, Devers SM, Cleaver JP, Willis BL. Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93(2):455–62.

14. Yokoo EM, Pereira RA, Veiga GV, Nascimento S, Costa RS, Marins VMR, et al. Proposta metodológica para o módulo de consumo alimentar pessoal na pesquisa brasileira de orçamentos familiares. *Revista de Nutrição*. 2008;21(6):767–76.
15. NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISA EM ALIMENTAÇÃO (NEPA). Tabela brasileira de composição de alimentos (TACO). 4o ed. Campinas: SP: NEPA-UNICAMP; 2011. 161 p.
16. Phillipi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 2o ed. São Paulo: Coronário; 2002.
17. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). Agricultural Research Service. National nutrient database for standard reference [Internet]. Nutrient Data Laboratory Home Page; 2007 [citado 5 de novembro de 2020]. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
18. Camargo EB, Botelho RA. Técnica dietética: seleção e preparo de alimentos. São Paulo: Atheneu; 2005.
19. Ornellas LH. Técnica dietética: seleção e preparo de alimentos. São Paulo: Atheneu; 2007.
20. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
21. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. 2004 [citado 15 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
22. Kostner GM, Avogaro P, Bon GB, Cazzolato G, Quinci GB. Determination of high-density lipoproteins: screening methods compared. *Clinical Chemistry*. 1979;25(6):939–42.
23. Lott JA, Turner K. Evaluation of Trinder's Glucose Oxidase Method for Measuring Glucose in Serum and Urine. *Clinical Chemistry*. 1975;21(12):1754–60.
24. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clinical Chemistry*. 1983;29(3):538–42.
25. Richmond W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from *Nocardia* sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum. *Clinical Chemistry*. 1973;19(12):1350–6.

26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18(6):499–502.
27. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. abril de 2017;17(4):219–32.
28. FAO. Fats and fatty acids in human nutrition [Internet]. 2010 [citado 29 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/.
29. McKay J, Ho S, Jane M, Pal S. Overweight & obese Australian adults and micronutrient deficiency. *BMC Nutr*. 2020;6(1):12.
30. Benomar Y, Taouis M. Molecular Mechanisms Underlying Obesity-Induced Hypothalamic Inflammation and Insulin Resistance: Pivotal Role of Resistin/TLR4 Pathways. *Front Endocrinol*. 2019;10:140.
31. Satokari R. High Intake of Sugar and the Balance between Pro- and Anti-Inflammatory Gut Bacteria. *Nutrients*. 2020;12(5):1348.
32. Al Assal K, Prifti E, Belda E, Sala P, Clément K, Dao M-C, et al. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. *Nutrients*. 21 de janeiro de 2020;12(2):278.
33. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–72.
34. Ciobârcă 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.
35. Medina DA, Pedreros JP, Turiel D, Quezada N, Pimentel F, Escalona A, et al. Distinct patterns in the gut microbiota after surgical or medical therapy in obese patients. *PeerJ*. 2017;5:e3443.
36. Campisciano G, Cason C, Palmisano S, Giuricin M, Rizzardì A, Croce LS, et al. Bariatric surgery drives major rearrangements of the intestinal microbiota including the biofilm composition. *Front Biosci*. 2018;10(3):495–505.
37. Pajecki D, de Oliveira LC, Sabino EC, de Souza-Basqueira M, Dantas ACB, Nunes GC, et al. Changes in the intestinal microbiota of superobese patients after bariatric surgery. *Clinics*. 2019;74:e1198.

38. Lin BY, Lin W-D, Huang C-K, Hsin M-C, Lin W-Y, Pryor AD. Changes of gut microbiota between different weight reduction programs. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(5):749–58.
39. Aron-Wisnewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(3):169–81.
40. Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. *Molecules*. 2019;24(2):370.
41. Anhê FF, Pilon G, Roy D, Desjardins Y, Levy E, Marette A. Triggering *Akkermansia* with dietary polyphenols: A new weapon to combat the metabolic syndrome? *Gut Microbes*. 2016;7(2):146–53.
42. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. dezembro de 2020;8(1):36.
43. Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, Rhimi M, Lhomme M, Boudebbouze S, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. *BMC Biol*. 2019;17(1):94.
44. Xu Y, Wang N, Tan H-Y, Li S, Zhang C, Feng Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. *Front Microbiol*. 2020;11:219.
45. Hills R, Pontefract B, Mishcon H, Black C, Sutton S, Theberge C. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613.
46. Mills S, Stanton C, Lane J, Smith G, Ross R. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*. 2019;11(4):923.
47. Chen H, Qian L, Lv Q, Yu J, Wu W, Qian H. Change in gut microbiota is correlated with alterations in the surface molecule expression of monocytes after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese type 2 diabetic patients. *American Journal of Translational Research*. 2017;9(3):1243–54.

7– CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CB pode levar à variações na composição da MI estando estas relacionadas à redução do peso corporal e melhora metabólica no pós-cirúrgico. No entanto, ainda não há dados homogêneos sobre qual seria o impacto da CB na composição e diversidade da MI, variando de acordo com a técnica cirúrgica e tempo de avaliação pós-cirúrgica. As alterações verificadas em relação aos filot não podem ser extrapoladas para os gêneros.

Dentro do contexto da alimentação, o consumo de compostos fenólicos parece contribuir para a modificações na MI, embora não esteja esclarecido na literatura a relação entre as substâncias em si ou do tempo de permanência das diferenças observadas. O consumo reduzido de fibras por mulheres com obesidade indica baixa ingestão de variedade e quantidade de fenólicos. Os dados corroboram que a melhora de hábitos alimentares poderia ser um coadjuvante na prevenção e tratamento da obesidade, contribuindo para eubiose.

O estudo apresenta limitações como pequeno número amostral e possibilidade de vieses na revisão sistemática, porém os resultados fornecidos podem contribuir para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no processo de perda de peso e melhora metabólica associados à CB, ao consumo de compostos fenólicos e ao perfil da MI.

É necessário o avanço da compreensão das variações na composição da MI após a CB e uma investigação mais aprofundada sobre o papel dos filot e gêneros de bactérias intestinais na associação entre o consumo de compostos fenólicos e o perfil da MI na obesidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABESO. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, 2016. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2020

AL ASSAL, K. et al. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 278, 2020a.

AL ASSAL, K. et al. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 278, 21 jan. 2020b.

ALBAUGH, V. L. et al. Bile acids and bariatric surgery. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 56, p. 75–89, 2017.

ALMEIDA, S. S.; ZANATTA, D. P.; REZENDE, F. F. Imagem corporal, ansiedade e depressão em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica. **Estudos de Psicologia**, v. 17, n. 1, p. 153–160, 2012.

AL-NAJIM, W.; DOCHERTY, N. G.; LE ROUX, C. W. Food Intake and Eating Behavior After Bariatric Surgery. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 3, p. 1113–1141, 2018.

ANHÊ, F. F. et al. Triggering *Akkermansia* with dietary polyphenols: A new weapon to combat the metabolic syndrome? **Gut Microbes**, v. 7, n. 2, p. 146–153, 3 mar. 2016.

ARON-WISNEWSKY, J. et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. **Gut**, v. 68, n. 1, p. 70–82, 2019.

ARON-WISNEWSKY, J.; CLÉMENT, K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. **Nature Reviews Nephrology**, v. 12, n. 3, p. 169–181, mar. 2016.

ARPÓN, A. et al. Methylome-Wide Association Study in Peripheral White Blood Cells Focusing on Central Obesity and Inflammation. **Genes**, v. 10, n. 6, p. 444, 2019.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. **Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise**. São Paulo: Lemos-Editorial, 1998.

AVTANSKI, D. et al. Characterization of inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced male C57BL/6J mouse model of obesity. **Animal Models and Experimental Medicine**, v. 2, n. 4, p. 252–258, 2019.

BACKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 44, p. 15718–15723, 2004.

BAGNI, U. V.; BARROS, D. C. Capacitação em antropometria como base para o fortalecimento do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional no Brasil. **Revista de Nutrição**, v. 25, n. 3, p. 393–402, 2012.

BENOMAR, Y.; TAOUIS, M. Molecular Mechanisms Underlying Obesity-Induced Hypothalamic Inflammation and Insulin Resistance: Pivotal Role of Resistin/TLR4 Pathways. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 140, 2019.

BEZERRA, N. DOS S. et al. Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Obesity. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, p. 203–214, 2017.

BRASIL. **RESOLUÇÃO Nº 2.131, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2015**, 2015. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-2.265-de-20-de-setembro-de-2019-237203294>>. Acesso em: 25 jun. 2020

BROWN, J. M.; HAZEN, S. L. Microbial modulation of cardiovascular disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 171–181, 2018.

BRUN, P. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 292, n. 2, p. 518–525, 2007.

CAMARGO, E. B.; BOTELHO, R. A. **Técnica dietética: seleção e preparo de alimentos**. São Paulo: Atheneu, 2005.

CAMPISCIANO, G. et al. Bariatric surgery drives major rearrangements of the intestinal microbiota including the biofilm composition. **Frontiers in Bioscience**, v. 10, n. 3, p. 495–505, 2018a.

CAMPISCIANO, G. et al. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. **Beneficial Microbes**, v. 9, n. 3, p. 367–373, 2018b.

CANI, P. D. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 7, p. 1761–1772, 2007.

CANI, P. D. et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. **Nature Metabolism**, v. 1, n. 1, p. 34–46, 2019.

CARRERA-QUINTANAR, L. et al. Phytochemicals That Influence Gut Microbiota as Prophyllactics and for the Treatment of Obesity and Inflammatory Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. 9734845, 2018.

CARVALHO, B. M.; ABDALLA SAAD, M. J. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 1–13, 2013.

CASTRO-BARQUERO, S. et al. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1523, 2018.

CASTRO-BARQUERO, S. et al. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. **Nutrients**, WHO technical report series. v. 12, n. 10, p. 2983, 2020.

CHANG, E. H.; CHAVAN, S. S.; PAVLOV, V. A. Cholinergic Control of Inflammation, Metabolic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Obesity-Associated Disorders: Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 263, 2019.

CHATTERJEE, A.; GERDES, M. W.; MARTINEZ, S. G. Identification of Risk Factors Associated with Obesity and Overweight-A Machine Learning Overview. **Sensors**, v. 20, n. 9, p. 2734, 2020.

CHEN, G. et al. Two Bariatric Surgical Procedures Differentially Alter the Intestinal Microbiota in Obesity Patients. **Obesity Surgery**, v. 30, n. 6, p. 2345–2361, 2020.

CHEN, H. et al. Change in gut microbiota is correlated with alterations in the surface molecule expression of monocytes after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese type 2 diabetic patients. **American Journal of Translational Research**, v. 9, n. 3, p. 1243–1254, 2017.

CIOBÂRCĂ, D. et al. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 235, 2020a.

CIOBÂRCĂ, D. et al. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 235, 2020b.

CORTEZ, R. V. et al. Shifts in intestinal microbiota after duodenal exclusion favor glycemic control and weight loss: a randomized controlled trial. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 14, n. 11, p. 1748–1754, 2018.

COSTA, A. C. C. et al. Obesity in candidates for bariatric surgery. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 55–59, 2008a.

COSTA, A. C. C. et al. Obesity in candidates for bariatric surgery. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 55–59, 2008b.

COUTINHO, W. Consenso Latino-Americano de Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, p. 47, 1999.

CUEVA, C. et al. An Integrated View of the Effects of Wine Polyphenols and Their Relevant Metabolites on Gut and Host Health. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 99, 2017.

CUSSOTTO, S. et al. Tryptophan Metabolic Pathways Are Altered in Obesity and Are Associated With Systemic Inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 557, 2020.

DAVIES, N. et al. Gut Microbial Predictors of Type 2 Diabetes Remission Following Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 30, n. 9, p. 3536–3548, 2020.

DE LUCENA, T. M. C. et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 597–600, 2020.

DEFINA, L. F. et al. Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 2, p. 455–462, 2011.

DEL BAS, J. M. et al. Alterations in gut microbiota associated with a cafeteria diet and the physiological consequences in the host. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 4, p. 746–754, 2018.

DELZENNE, N. M. et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 11, p. 639–646, 2011.

EL AIDY, S.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune–Neuroendocrine Communication. **Clinical Therapeutics**, v. 37, n. 5, p. 954–967, 2015.

ELENA, G. et al. Proinflammatory signal transduction pathway induced by *Shigella flexneri* porins in caco-2 cells. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 40, n. 3, p. 701–713, 2009.

FAO. **Fats and fatty acids in human nutrition**, 2010. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/>. Acesso em: 29 jan. 2021

FARIA, S. L. et al. Gut Microbiota Modifications and Weight Regain in Morbidly Obese Women After Roux-en-Y Gastric Bypass. **Obesity Surgery**, p. 1–9, 2020.

FARIN, W. et al. Impact of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on gut microbiota: a metagenomic comparative analysis. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 16, n. 7, p. 852–862, 2020.

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

FINUCANE, M. M. et al. A Taxonomic Signature of Obesity in the Microbiome? Getting to the Guts of the Matter. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. e84689, 2014.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 1972.

FURET, J.-P. et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss: Links With Metabolic and Low-Grade Inflammation Markers. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3049–3057, 2010.

GARRUTI, G. Cross-Talk Between Bile Acids and Gastro-Intestinal and Thermogenic Hormones: Clues from Bariatric Surgery. **Annals of Hepatology**, v. 16, n. 1, p. s68–s82, 2017.

GRAESSLER, J. et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 13, n. 6, p. 514–522, 2013.

GRAHAM, C.; MULLEN, A.; WHELAN, K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 6, p. 376–385, 2015.

GRALKA, E. et al. Metabolomic fingerprint of severe obesity is dynamically affected by bariatric surgery in a procedure-dependent manner. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 6, p. 1313–1322, 1 dez. 2015.

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

GUTIÉRREZ-REPISO, C. et al. Gut microbiota specific signatures are related to the successful rate of bariatric surgery. **American Journal of Translational Research**, v. 11, n. 2, p. 14, 2019b.

HAMM, L. L.; NAKHOUL, N.; HERING-SMITH, K. S. Acid-Base Homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 12, p. 2232–2242, 2015.

HEINDEL, J. J.; NEWBOLD, R.; SCHUG, T. T. Endocrine disruptors and obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 11, p. 653–661, 2015.

HEISS, C. N.; OLOFSSON, L. E. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. **Journal of Innate Immunity**, v. 10, n. 3, p. 163–171, 2018.

HILLS, R. et al. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1613, 16 jul. 2019.

HUNG, S.-P. et al. Combine body mass index and body fat percentage measures to improve the accuracy of obesity screening in young adults. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 11, n. 1, p. 11–18, 2017.

JEHAN, S. et al. Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. **Sleep Medicine and Disorders: International Journal**, v. 1, n. 4, p. 19, 2017.

JONSSON, A. L.; BÄCKHED, F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 2, p. 79–87, 2017.

KALLIGEROS, M. et al. Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1200–1204, 2020.

KAWABATA, K.; YOSHIOKA, Y.; TERAOKA, J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 370, 2019a.

KAWABATA, K.; YOSHIOKA, Y.; TERAOKA, J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 370, 2019b.

KAZEMIAN, N. et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. **Microbiome**, v. 8, n. 1, p. 36, 2020.

KIKUCHI, R. et al. The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass on Intestinal Microbiota Differs from that of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Japanese Patients with Obesity. **Clinical Drug Investigation**, v. 38, n. 6, p. 545–552, 2018.

KOETH, R. A. et al. γ -Butyrobetaine Is a Proatherogenic Intermediate in Gut Microbial Metabolism of L -Carnitine to TMAO. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 5, p. 799–812, 2014.

KOLIADA, A. et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. **BMC Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 120, 2017.

KONG, L.-C. et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 1, p. 16–24, 2013.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 635–643, 2000.

KOSTNER, G. M. et al. Determination of high-density lipoproteins: screening methods compared. **Clinical Chemistry**, v. 25, n. 6, p. 939–942, 1979.

KWAIFA, I. K. et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 291, 2020.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, WHO technical report series. v. 23, n. 6, p. 1430–1453, 2004.

LE ROY, T. et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. **BMC Biology**, v. 17, n. 1, p. 94, dez. 2019.

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

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

LEE, E. B.; MATTSON, M. P. The neuropathology of obesity: insights from human disease. **Acta Neuropathologica**, v. 127, n. 1, p. 3–28, 2014.

LEE, J. J. et al. Predictive equations for central obesity via anthropometrics, stereovision imaging and MRI in adults: Predictive Equations for Abdominal Adiposity. **Obesity**, v. 22, n. 3, p. 852–862, 2014.

LEVY, M. et al. Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 219–232, abr. 2017.

LIN, B. Y. et al. Changes of gut microbiota between different weight reduction programs. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 15, n. 5, p. 749–758, 2019a.

LIN, B. Y. et al. Changes of gut microbiota between different weight reduction programs. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 15, n. 5, p. 749–758, 2019b.

LIU, R.; NIKOLAJCZYK, B. S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1587, 2019.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics Books, 1988a.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988b.

LOTT, J. A.; TURNER, K. Evaluation of Trinder's Glucose Oxidase Method for Measuring Glucose in Serum and Urine. **Clinical Chemistry**, v. 21, n. 12, p. 1754–1760, 1975.

MA, X. et al. Suppression of Ghrelin Exacerbates HFCS-Induced Adiposity and Insulin Resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1302, 2017.

MANCINI, M. C. et al. **Tratado de Obesidade**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2015.

MANCO, M.; PUTIGNANI, L.; BOTTAZZO, G. F. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. **Endocrine Reviews**, v. 31, n. 6, p. 817–844, 2010.

MARTINS, D. C.; BAPTISTA, C.; CARRILHO, F. Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 13, n. 2, p. 6, 2018.

MCGOWAN, M. W. et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. **Clinical Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 538–542, 1983.

MCKAY, J. et al. Overweight & obese Australian adults and micronutrient deficiency. **BMC Nutrition**, v. 6, n. 1, p. 12, 2020.

MEDINA, D. A. et al. Distinct patterns in the gut microbiota after surgical or medical therapy in obese patients. **PeerJ**, v. 5, p. e3443, 2017.

MILLS, S. et al. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 923, 24 abr. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tipos Metodológicos de Estudo**, 2017. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/oer/2018/07/842/aula-1-tipos-metodologicos-de-estudos_2.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**, 2019. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2020

MULLEE, A. et al. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. **JAMA Internal Medicine**, v. 179, n. 11, p. 1479, 2019.

MURPHY, R. et al. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 4, p. 917–925, 2016.

MUSCOGIURI, G. et al. Sleep Quality in Obesity: Does Adherence to the Mediterranean Diet Matter? v. 12, n. 5, p. 1364, 2020.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISA EM ALIMENTAÇÃO (NEPA). **Tabela brasileira de composição de alimentos (TACO)**. 4. ed. Campinas: SP: NEPA-UNICAMP, 2011.

ORNELLAS, L. H. **Técnica dietética: seleção e preparo de alimentos**. São Paulo: Atheneu, 2007.

OUSSAADA, S. M. et al. The pathogenesis of obesity. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 92, p. 26–36, 2019.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

PACHECO, R. L. et al. PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. **Diagn Tratamento**, v. 23, n. 3, p. 101–104, 2018.

PAJECKI, D. et al. Changes in the intestinal microbiota of superobese patients after bariatric surgery. **Clinics**, v. 74, p. e1198, 2019a.

PAJECKI, D. et al. Changes in the intestinal microbiota of superobese patients after bariatric surgery. **Clinics**, v. 74, p. e1198, 2019b.

PALMISANO, S. et al. Changes in Gut Microbiota Composition after Bariatric Surgery: a New Balance to Decode. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 24, n. 8, p. 1736–1746, 2019.

PEREIRA, A. et al. **Cirurgia Bariátrica e Metabólica: Abordagem Multiprofissional**. Rio de Janeiro, RJ: Rubio, 2019a.

PEREIRA, A. et al. **Cirurgia Bariátrica e Metabólica: Abordagem Multiprofissional**. Rio de Janeiro, RJ: Rubio, 2019b.

PHILLIPI, S. T. **Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional**. 2. ed. São Paulo: Coronário, 2002.

RAUTAVA, S. et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 10, p. 565–576, 2012.

RAY, I.; MAHATA, S. K.; DE, R. K. Obesity: An Immunometabolic Perspective. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, n. 157, p. 1–9, 2016.

RAY, K. Filling up on fibre for a healthy gut. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 2, p. 67–67, 2018.

RENQUIST, K. Obesity Classification. **Obesity Surgery**, v. 7, n. 6, p. 523, 1997.

RICHMOND, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from *Nocardia* sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum. **Clinical Chemistry**, v. 19, n. 12, p. 1350–1356, 1973.

RYAN, P. M.; CAPLICE, N. M. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1191–1194, 2020.

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

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

SANMIGUEL, C. P. et al. Surgically Induced Changes in Gut Microbiome and Hedonic Eating as Related to Weight Loss: Preliminary Findings in Obese Women Undergoing Bariatric Surgery. **Psychosomatic Medicine**, v. 79, n. 8, p. 880–887, 2017.

SATOKARI, R. High Intake of Sugar and the Balance between Pro- and Anti-Inflammatory Gut Bacteria. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1348, 2020.

SBCBM. **Consenso Bariátrico**, 2016. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1425665481consenso_bariatrico.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2020

SBCBM. **Cirurgia Bariátrica – Técnicas Cirúrgicas**, 2017a. Disponível em: <<https://www.sbcm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>>. Acesso em: 28 jun. 2020

SBCBM. **A Cirurgia Bariátrica**, 2017b. Disponível em: <<https://www.sbcbm.org.br/a-cirurgia-bariatrica/>>. Acesso em: 28 jun. 2020

SBCBM. **Número de cirurgias bariátricas no Brasil aumenta 46,7%**, 2018. Disponível em: <<https://www.sbcbm.org.br/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasilaumenta467/#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20mais,o%20procedimento%20no%20setor%20privado.>>. Acesso em: 28 jun. 2020

SBCBM. **Quem Pode Fazer Cirurgia Bariátrica**, 2019. Disponível em: <<https://www.sbcbm.org.br/quem-pode-fazer-cirurgia-bariatrica-e-metabolica/>>. Acesso em: 28 jun. 2020

SERGI, D. et al. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. **Molecular Nutrition & Food Research**, p. e1900934, 2020.

SHEN, N. et al. Longitudinal changes of microbiome composition and microbial metabolomics after surgical weight loss in individuals with obesity. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 15, n. 8, p. 1367–1373, 2019.

SINDHU, S. et al. Increased Adipose Tissue Expression of Interferon Regulatory Factor (IRF)-5 in Obesity: Association with Metabolic Inflammation. **Cells**, v. 8, n. 11, p. 1418, 2019.

STERN, S. E. et al. Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. **Diabetes**, v. 54, n. 2, p. 333–339, 2005.

STOLL, A. et al. Early Postoperative Complications In Roux-En-Y Gastric Bypass. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 29, n. 1, p. 72–74, 2016.

SZE, M. A.; SCHLOSS, P. D. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. **mBio**, v. 7, n. 4, p. e01018–e01016, 2016.

TAMBURINI, S. et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes. **Nature Medicine**, v. 22, n. 7, p. 713–722, 2016.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027–1031, 2006.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). **Agricultural Research Service. National nutrient database for standard reference** Nutrient Data Laboratory Home Page, 2007. Disponível em: <<http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>>. Acesso em: 5 nov. 2020

VALK, E. S. et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 6, p. 795–804, 2019.

VAN DE WOUW, M. et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. **The Journal of Nutrition**, v. 147, n. 5, p. 727–745, 2017.

VILLA-RODRIGUEZ, J. A. et al. The Gastrointestinal Tract as Prime Site for Cardiometabolic Protection by Dietary Polyphenols. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. 6, p. 999–1011, 2019.

WALTERS, W. A.; XU, Z.; KNIGHT, R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. **FEBS Letters**, v. 588, n. 22, p. 4223–4233, 2014.

WARD, E. K. et al. The Effect of PPI Use on Human Gut Microbiota and Weight Loss in Patients Undergoing Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. **Obesity Surgery**, v. 24, n. 9, p. 1567–1571, 2014.

WERLING, M. et al. Long-term results of a randomized clinical trial comparing Roux-en-Y gastric bypass with vertical banded gastroplasty. **British Journal of Surgery**, v. 100, n. 2, p. 222–230, 2013.

WHO. **The world health report 1997: conquering suffering, enriching humanity**, 1997. Disponível em: <https://www.who.int/whr/1997/en/whr97_en.pdf?ua=1>. Acesso em: 15 jun. 2020

WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**, 2000. Disponível em: <<https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>>. Acesso em: 15 jul. 2020

WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**, 2004. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>. Acesso em: 15 jul. 2020

WHO. **Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation**, 2011. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/>. Acesso em: 10 jun. 2020

WHO. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**, 2014. Disponível em: <<https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>>. Acesso em: 10 jun. 2020

WHO. **World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs**, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/>. Acesso em: 10 jun. 2020

XU, Y. et al. Function of Akkermansia muciniphila in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 219, 21 fev. 2020.

YIN, R. et al. Gut Microbiota, Dietary Phytochemicals, and Benefits to Human Health. **Current Pharmacology Reports**, v. 5, p. 332–344, 2019.

YOKOO, E. M. et al. Proposta metodológica para o módulo de consumo alimentar pessoal na pesquisa brasileira de orçamentos familiares. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 6, p. 767–776, 2008.

YU, D. et al. Fecal metagenomics and metabolomics reveal gut microbial changes after bariatric surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 16, n. 11, p. 1772–1782, 2020.

YU, L. et al. Pattern Recognition Receptor-Mediated Chronic Inflammation in the Development and Progression of Obesity-Related Metabolic Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, p. 1–14, 2019.

ZHOU, H.; URSO, C. J.; JADEJA, V. Saturated Fatty Acids in Obesity-Associated Inflammation. **Journal of Inflammation Research**, v. 13, p. 1–14, 2020.

ZHUANG, R. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine *N*-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 6, p. 883–894, 2019.

ANEXOS

ANEXO I

Intestinal microbiota profile in adults with obesity and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis

Vivian Coimbra, Louise Crovesy, Marcelo Ribeiro Alves, Fernanda Mattos, Eliane Rosado

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Vivian Coimbra, Louise Crovesy, Marcelo Ribeiro Alves, Fernanda Mattos, Eliane Rosado. Intestinal microbiota profile in adults with obesity and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2020 CRD42020209509 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020209509

Review question

Does bariatric surgery change the Firmicutes/Bacteroidetes ratio?

Searches

Literature search have been conducted in PubMed, Scopus, Web of Science and LILACS. The language will not be restricted. Only articles published on last 10 years.

Types of study to be included

Observational, cross sectional, non-randomized clinical trial

Condition or domain being studied

Obesity is considered a public health problem and the fifth major cause of other chronic non-communicable diseases in the world. Bariatric surgery has been considered one of the most effective treatments for long-term weight reduction and maintenance and one of the possible explanations of its beneficial results would be the modification of the intestinal microbiota. Understand the profile of intestinal microbiota through a systematic review with meta-analysis, including the proportion of Firmicutes (F), Bacteroidetes (B) and ratios F/B in obese adults undergoing bariatric surgery is important for comprehension of the role gut microbiota in effects of bariatric surgery. Studies on this topic are still inconclusive and contradictory in literature.

Participants/population

The focus of the study is individuals > 18 years old with obesity who underwent bariatric surgery

Inclusion: studies with experiments on the profile of intestinal microbiota in adults with obesity after bariatric surgery, especially in relation to phyla F and B.

Exclusion: studies with children, adolescents, pregnant, chronic non-communicable diseases, except obesity and type 2 diabetes mellitus, Crohn's disease, celiac disease, inflammatory bowel diseases, nephropathy, presence of Helicobacter Pylori, intervention with pro and prebiotics, food supplements, herbal medicines and medications, except antidiabetics.

Intervention(s), exposure(s)

Individuals undergoing bariatric surgery.

Comparator(s)/control

Pre bariatric surgery

Main outcome(s)

Differences between gut microbiota composition of the intestinal microbiota profile in the postoperative period bariatric surgery in obese human adults, especially phylum F and B.

For the systematic review the summary of the data will be presented in the form of a table presenting data such as study design, method of evaluation of microbiota composition and outcomes of microbiota composition after bariatric surgery. For meta-analysis, quantitative data on the composition of the microbiota of pre and post surgery will be compared.

* Measures of effect

mean difference

Additional outcome(s)

None

* Measures of effect

None

Data extraction (selection and coding)

The studies will be selected from the cited databases, following the eligibility criteria. The extracted data are author and year, study design, evaluation method of the gut microbiota composition, study population, outcomes. In addition, quantitative data regarding the gut microbiota composition will be collected for the meta-analysis.

Risk of bias (quality) assessment

Begg's funnel graph

Strategy for data synthesis

The data needed to answer the survey question is being collected in a spreadsheet. Articles read in full that meet the eligibility criteria have their data placed on the spreadsheet. Author and year, study design, population characteristics, outcome, type of evaluation of the intestinal microbiota, confounding factors have been collected.

For the meta-analysis, a comparison will be made between the averages of the composition of the intestinal microbiota before and after bariatric surgery.

Analysis of subgroups or subsets

None

Contact details for further information

Vivian Coimbra

viviancoimbra@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Review team members and their organisational affiliations

Miss Vivian Coimbra. Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr Louise Crovesy. Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr Marcelo Ribeiro Alves. Fiocruz

Dr Fernanda Mattos. Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr Eliane Rosado. Universidade Federal do Rio de Janeiro

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 August 2020

Anticipated completion date

30 November 2020

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

19 October 2020

Date of first submission

18 September 2020

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add

publication details in due course.

Versions

19 October 2020

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

ANEXO II

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da microbiota na perda de peso e no controle glicêmico de homens obesos com diabetes mellitus tipo 2

Pesquisador: Louise Crovesy de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31094014.0.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 744.555

Data da Relatoria: 31/07/2014

Apresentação do Projeto:

Protocolo 104-14. Respostas recebidas em 16.7.2014.

Constam os seguintes documentos: TCLE e Carta resposta às Pendências.

Objetivo da Pesquisa:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Recomendações:

Nenhuma

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- 1) De acordo com a Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa).
- 2) Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 09 de Agosto de 2014

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da microbiota na perda de peso e no controle glicêmico de homens obesos com diabetes mellitus tipo 2

Pesquisador: Louise Crovesy de Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31094014.0.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.038.757

Data da Relatoria: 09/04/2015

Apresentação do Projeto:

Protocolo 104-14. Emenda recebida em 27.3.2015.

Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Solicita-se a substituição do termo "homens" por "mulheres" em todo o arquivo PB INFORMAÇÕES BÁSICAS 481131 E1.pdf, anexado em 23/3/2015.

Continuação do Parecer: 1.038.757

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora solicita a alteração do sexo dos voluntários que serão recrutados para o referido projeto de pesquisa. A alteração se deve ao fato de ter baixa procura de voluntários do sexo masculino interessados em participar do projeto, considerando o período de agosto de 2014, quando foi obtida a aprovação do projeto, até o presente mês (março de 2015). Ademais, foi realizada uma parceria com a Organização Não Governamental (ONG) Grupo de Resgate à Autoestima e Cidadania do Obeso (GRACO), local que possui grande número de mulheres com o perfil exigido para a pesquisa.

No projeto e demais documentos anexados, onde se lê homens passa a ser mulheres, onde se lê Gr. passa a ser Gra., onde se lê obeso passa a ser obesa; e onde se lê voluntário passa a ser voluntária. Além disso, foi acrescentado nos critérios de elegibilidade que não serão incluídas gestantes e lactantes.

Aproveito para solicitar a alteração do título do projeto de "Influência da microbiota na perda de peso e no controle glicêmico de homens obesos com diabetes mellitus tipo 2" para "Influência da microbiota na perda de peso e no controle glicêmico de mulheres obesas com diabetes mellitus tipo 2".

Análise: em conformidade.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS 466/2012, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos.
2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

ANEXO III

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt
Release Date: 07/21/2015

Influence of Probiotic and Symbiotic in Body Weight, Blood Sugar and Lipemia of Obese Women

This study is currently recruiting participants.

Verified by Louise Crovesy de Oliveira, Universidade Federal do Rio de Janeiro, July 2015

Sponsor:	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Collaborators:	Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ)
Information provided by (Responsible Party):	Louise Crovesy de Oliveira, Universidade Federal do Rio de Janeiro
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02505854

ANEXO IV



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.
Coordenação: Prof^ª. Dr^ª. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Registro alimentar de 3 dias

Nome: _____

Data: ____/____/____ Dia da semana: _____

Refeição	Alimentos	Quantidade
Desjejum		
Hora:		
Local:		
Colação		
Hora:		
Local:		
Almoço		
Hora:		
Local:		
Lanche		
Hora:		
Local:		
Jantar		
Hora:		
Local:		
Ceia		
Hora:		
Local:		

Observações: _____

APÊNDICES

APÊNDICE I

Identificação do estudo		
Código		
Título		
Autores		
Contato		
Fonte (periódico, volume, número)		
Ano		
Possíveis conflitos de interesse		
Observações		
Tipo de estudo		
Objetivos do estudo		
Características dos Participantes		
Número total de participantes		
Sexo		
Idade		
Etnia		
IMC		
Grau de obesidade		
Peso corporal		
Perfil lipídico		
Glicemia		
Circunferência da cintura		
Definição de critérios de inclusão		
Definição dos critérios de exclusão		
Observações		
Intervenção		
Tempo de cirurgia		
Tempo de acompanhamento		
Microbiota intestinal		
Método de avaliação		

Período de avaliação		
Observações		
Resultados no pós-operatório		
Proporção de F		
Proporção de B		
Razão F/B		
Proporção de outras bactérias intestinais		
IMC		
Grau de obesidade		
Peso corporal		
Perfil lipídico		
Glicemia		
Circunferência da cintura		
Variáveis de confundimento		
Outras considerações ou desfechos		
Comentários gerais		
Conclusão do estudo		
Observações		

APÊNDICE II



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, Conselho Nacional de Saúde

Dados de identificação

Título do projeto: Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Versão: 04 de junho de 2014.

Pesquisadores: Louise Crovesy de Oliveira e Marjorie Ostrowski

Instituição a que pertence o Pesquisador responsável: Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Telefones para contato: (21) 99831-4698 (Louise), (21) 99993-6782 (Marjorie), (21) 98105-4499 (Eliane), (21) 99882-8307 (Márcia), (21) 3938-6599 (Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ).

Nome da Voluntária: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

Termo de Esclarecimento

A Sr^a. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa "Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas", aos cuidados das pesquisadoras Louise Crovesy de Oliveira, Marjorie Ostrowski, Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes. O estudo tem como objetivo avaliar a influência de probiótico (bactérias que fazem bem para o corpo humano) e simbiótico (probiótico + prebiótico, que são fibras) na perda de peso. Os resultados obtidos nesta pesquisa podem ajudar no tratamento da obesidade.

A Sr^a. deverá inicialmente comparecer ao Laboratório de Avaliação Nutricional (LANUTRI) na UFRJ para a coleta de dados referente a este estudo. Será necessário responder a um questionário de informações gerais, que contém questões a respeito da sua alimentação, doenças e remédios utilizados.

Na segunda consulta, a Sr^a. deverá chegar ao LACFAR, em jejum de 12 horas para coleta de 25 mL de sangue (6 tubos, sendo 4 tubos menores com 4 mL de volume e 2 tubos maiores com 9 mL de volume) para avaliar o açúcar, insulina, gordura no sangue e substâncias produzidas pelo seu corpo. Esta coleta de sangue será repetida no final da intervenção, após 2 meses. Também será coletado 4 mL (1 tubo de 4 mL) de sangue após 30 dias de intervenção. Em seguida as pesquisadoras irão acompanhar a Sr^a. até o LANUTRI, onde serão medidos o peso, altura e em volta da cintura, composição corporal,

que irá medir a quantidade de gordura e músculo do seu corpo, também deverão trazer as três anotações do que foi consumido ao longo de um dia e a amostra de fezes, para avaliar as bactérias presentes.

O sangue coletado será utilizado apenas para esta pesquisa e será coletado na sua veia, no local onde comumente se coleta o sangue no braço, por pessoal devidamente treinado, com limpeza do local que o sangue será coletado e higiene, seguindo todas as normas de segurança, utilizando material que serão utilizados apenas uma vez e jogado no lixo após o uso.

Ao final, a Sra. receberá cápsulas e sachês para ingerir diariamente durante 60 dias. Serão marcadas consultas de 15 em 15 dias para avaliar seu peso, medida em volta da cintura, esclarecer dúvidas em relação ao estudo e entrega de cápsulas e sachês para os próximos 15 dias.

O primeiro e penúltimo encontros, nos quais serão realizadas todas as avaliações, deve demorar aproximadamente 4 horas, incluindo o tempo para a realização de cada etapa e o tempo de espera para o início de cada avaliação. Já nas consultas que acontecerão de 15 em 15 dias e no último encontro, que será após 15 dias do término da intervenção, o tempo de duração deve ser de aproximadamente 1 hora e 30 minutos.

A Sr^a. não sofrerá nenhum risco com a participação no estudo. Os desconfortos associados com a coleta de sangue são a possível ardência no local durante a coleta e o aparecimento de mancha roxa na pele após a coleta, que desaparecerá sozinha. A bioimpedância elétrica consiste na passagem de corrente elétrica de baixa intensidade pelo seu corpo, porém não oferece nenhum risco ou desconforto. Para este exame a Sr^a. ficará deitada em uma maca por 10 minutos em uma sala reservada para este exame. A medida do peso, altura, em volta da cintura, anotações do consumo alimentar de um dia inteiro e coleta de fezes não ofereceram riscos ou desconfortos a Sr^a. Para realização destas avaliações serão necessárias apenas a colaboração e a memória da Sr^a. Todos os questionários serão respondidos pela Sr^a. em uma sala separada, somente na presença do pesquisador, para evitar quaisquer tipos de constrangimento que alguma questão possa causar. Além disso, a Sr^a. pode ter transtorno por conta do tempo gasto com os procedimentos e consultas durante a pesquisa.

Todo material coletado será utilizado apenas para esta pesquisa. Os resultados da pesquisa serão fornecidos somente no final do estudo, quando a Sr^a. terá orientação nutricional para ajudar no seu tratamento, baseando-se nos resultados obtidos no estudo e em orientações sobre a ingestão alimentar estabelecidas.

Em qualquer etapa do estudo, a Sr^a. terá acesso ao profissional responsável que poderá ser encontrado nos telefones: (21) 3938-6599 (Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ), (21) 98105-4499 (Dr^a. Eliane), (21) 9993-67827 (Dr^a. Márcia), (21) 99993-6782 (Nutricionista Marjorie) ou (21) 99831-4698 (Nutricionista Louise). Se a Sr^a. tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) situado à Rua Professor Rodolfo Paulo Rocco, 255 - Cidade Universitária - sala 01D - 46 - 1º andar, telefone (21) 2562-2480 - E-mail: ccp@hucff.ufrj.br.

É garantida a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Os resultados serão analisados em conjunto com os resultados de outras voluntárias, não sendo divulgada a identificação de nenhuma voluntária. Os resultados serão apresentados em revistas e congressos científicos.

Todos os dados da Sr^a. serão avaliados somente pelos pesquisadores deste estudo e não será permitido que outras pessoas vejam seus resultados, garantindo proteção contra qualquer tipo de discriminação.

A Sr^a. poderá, em qualquer momento do estudo, pedir informações e até se atualizar quanto aos resultados parciais da pesquisa.

Esta pesquisa não lhe trará despesas, ou seja, a Sr^a. não pagará pelos exames e pelas demais avaliações. Também não terá compensações financeiras relacionadas à sua participação durante e ao final do estudo.

Caso ocorra algum dano pessoal resultante do estudo a Sr^a. terá direito ao atendimento pelos pesquisadores ou encaminhamento na Instituição.

Consentimento

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito do estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com a Dr^a. _____, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar a última folha.

Nome do voluntário

(assinatura do voluntário)

Data: ___/___/___

Nome do pesquisador responsável

(assinatura do pesquisador responsável)

Data: ___/___/___

APÊNDICE III



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro

Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Prof^ª. Dr^ª. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Orientações para o preenchimento do registro alimentar de 3 dias

É de suma importância para a pesquisa a sua colaboração no preenchimento deste formulário. Mantenha o formulário de registro alimentar sempre com você e registre alimentos e bebidas consumidas ao longo do dia e da noite. As informações aqui fornecidas serão usadas exclusivamente para fins estatísticos e serão mantidas em sigilo. Abaixo seguem algumas orientações quanto ao preenchimento dos registros alimentares e logo após há um exemplo de como realizar o registro. Muito obrigada por sua colaboração e qualquer dúvida durante o preenchimento dos registros, por favor, entrar em contato: (21)99831-4698 (Louise), (21)99993-6782 (Morjorie).

- **Atenção!** Leia atentamente as instruções e não deixe de preencher nenhum dos registros alimentares.
- Anote todos os alimentos e bebidas consumidas tanto no domicílio quanto fora, com exceção da água.
- Faça o registro de três dias alternados, sendo dois dias de semana e um final de semana ou feriado, com intervalo de no mínimo 1 dia entre eles.
- Procure registrar os alimentos ou preparações separadamente (exemplo: arroz separado do feijão; pão separado da manteiga).
- Coloque as quantidades em medidas caseiras, especificando o utensílio utilizado e se este estava cheio, raso ou pela metade (Exemplo: 4 colheres de sopa de arroz cheia).
- Em caso de margarina, requeijão ou geléia, se não souber informar a quantidade através de medidas caseira pode-se utilizar a descrição pouca, média ou grande quantidade.
- Caso registre algum alimento que não possua medida caseira, registre a quantidade utilizando objetos conhecidos (Exemplo: caixa de fósforo, tampa de caneta, etc).
- Em caso de consumo de um prato elaborado preparado em casa, por exemplo: bolo, torta salgada, etc, favor escrever a receita no verso da folha do registro alimentar. **Importante:** ao escrever a receita indicar o rendimento da preparação em medidas caseiras (Exemplo: 1 tabuleiro grande, 5 taças).
- No caso dos produtos industrializados, informar a marca do produto, a quantidade consumida em medidas caseiras e/ou gramas (g) ou mililitros (mL) e se é light ou diet; integral, semi-desnatado ou desnatado.
- Informar a quantidade de açúcar adicionada a alimentos e bebidas.
- Sempre relatar a forma de preparo dos alimentos, se assado, grelhado, frito, cozido, refogado, à milanesa, à vapor, etc.
- Não se esqueça de anotar hora e local onde a refeição foi realizada. No caso do local, utilize as seguintes letras para o preenchimento: **D** para quando o alimento for proveniente do domicílio e **F** para quando o alimento é adquirido e consumido fora do domicílio.
- Não se esqueça de realizar as anotações logo após a refeição!

APÊNDICE IV



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Instituto de Nutrição Josué de Castro

Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

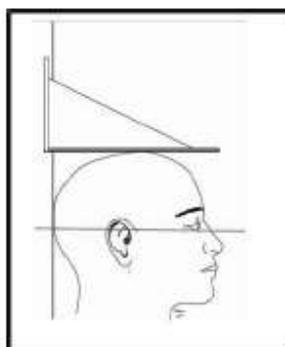
Coordenação: Prof^ª Dr^ª. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Protocolo para avaliação antropométrica

➤ Medida da estatura

Esta medida deve ser realizada duas vezes, e média será utilizada nas análises. É admitido uma diferença entre as duas medidas de até 0,5 cm, no caso de a diferença ser superior a 0,5 cm, devem ser realizadas duas novas aferições da estatura.

1. Posicionar a voluntária descalço, em cima e no centro do equipamento, com os pés juntos, ereto, braços estendidos ao longo do tronco e cabeça erguida.
2. A voluntária deve manter calcanhares, panturrilha, nádegas, ombros e parte posterior da cabeça em contato com o antropômetro.
3. Posicionar a cabeça da voluntária de forma que esta fique no Plano de Frankfort (uma linha imaginária que passa pela borda superior do trágus e no ponto mais baixo na margem da órbita, na altura do forame intraorbitário).



4. Abaixar a haste móvel do equipamento até que se aproxime da cabeça do voluntário.
5. Solicitar que a voluntária inspire profundamente, sem sair da posição. Abaixar a haste do equipamento até tocar a parte superior da cabeça do voluntário.
6. Realizar a leitura da estatura ao nível dos olhos, e anotar o resultado na ficha.

➤ Medida do peso corporal

1. Solicitar que a voluntária fique descalço e retire casacos, relógio, celular, carteira, entre outros.
2. Solicitar que a voluntária suba na balança, posicionando-o de costas para o visor da balança, no centro da balança, ereto, com braços estendidos ao longo do tronco e distribuindo o peso entre as duas pernas.

3. Solicitar que permaneça imóvel, realizar a leitura do peso e registrar o mesmo na ficha da voluntária.

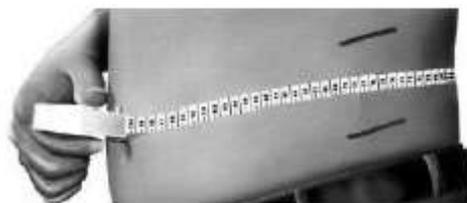
➤ **Medida do perímetro de cintura**

Esta medida deve ser realizada duas vezes e a média destas será utilizada para as análises. É admitido uma diferença entre as duas medidas de até 1 cm, no caso de a diferença ser superior a 1 cm, deve ser realizada duas novas medidas da cintura.

1. Posicionar a voluntária de pé, com os pés juntos, ereto, com o abdômen relaxado e os braços cruzados sobre o peito.
2. Afastar a roupa de tal forma que a cintura fique a mostra. Nunca realizar a medida sobre a roupa.
3. Localizar a margem da última costela por meio de palpação e marcá-la com caneta. Transferir o ponto para a linha axilar média.
4. Localizar a crista iliaca, por meio de palpação, na linha axilar média e marcá-la com caneta.
5. Medir a distância entre os dois pontos marcados na linha axilar média e marcar o ponto médio entre eles com a caneta.



6. Manter-se de frente para a voluntária, colocar a fita sobre o ponto médio e passar a fita ao redor da cintura.
7. Verificar se a fita se encontra no mesmo nível em todo o perímetro da cintura. A fita não deve estar frouxa e nem apertada.



8. Solicitar que a voluntária inspire e expire, e realizar a leitura após o término da expiração.
9. Registrar a medida encontrada na ficha da voluntária.
10. Repetir a medida.

APÊNDICE V



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.
Coordenação: Prof^ª. Dr^ª. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

QUESTIONÁRIO DE DADOS GERAIS

Grupo: _____

I. Identificação:

Nome: _____

Sexo: () Feminino () Masculino Idade: _____ anos Data de nascimento: __/__/__

Endereço: _____

Telefones: _____

Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Até que série você estudou (escolaridade)? _____

Qual sua ocupação atualmente (profissão)? _____

Qual o seu estado civil atualmente? () 1 = casado (a) ou vive com companheiro (a); 2 = solteiro (a); 3 = separado (a), divorciado (a); 4 = viúvo (a)

Quando começou a ganhar peso (engordar)? () 1 = infância; 2 = adolescência; 3 = idade adulta; 4 = gestação

Você já engravidou? () 1 = sim; 2 = não

Quantas vezes engravidou (incluir abortos e nascidos mortos)? _____

Quantos filhos teve? _____ Intercorrências na(s) gestação(ões): _____

Quantos quilos ganhou em cada gestação? 1^a _____ 2^a _____ 3^a _____ 4^a _____

Você ainda menstrua? () 1 = sim; 2 = não

Sua menstruação é regular? () 1 = sim; 2 = não

Utiliza pilula anticoncepcional? () 1 = sim; 2 = não Qual? _____

Qual o foi o 1º dia da sua última menstruação? _____ Obs: _____

Atualmente, você fuma? () 1 = sim; 2 = não

Já fumou antes? () 1 = sim; 2 = não

Por quanto tempo fumou? _____ Há quanto tempo parou de fumar? _____

Consome bebidas alcoólicas atualmente? () 1 = sim; 2 = não

Bebida	Frequência	Quantidade

→ Algum parente está participando da pesquisa? () 1 = sim; 2 = não

Grau de parentesco: _____

Por qual tipo de parto você nasceu? () 1 = cesária; 2 = normal

Tempo de gestação: _____

Aleitamento materno? () 1 = *sim*; 2 = *não* Duração: _____

Fórmula infantil? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Observações: _____

2. Avaliação clínica

Você costuma ter vômitos regularmente? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Você costuma ter diarreia regularmente? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Seu hábito intestinal é diário? () 1 = *sim*; 2 = *não* Obs: _____

Edema MMII: () 1 = *sim*; 2 = *não* Obs: _____

Outros sintomas: _____

3. Uso de medicamentos (atuais e nos últimos 3 meses): () 1 = *sim*; 2 = *não*

Quais? _____

(Perguntar sobre o uso de laxantes e anti depressivos)

4. Uso de suplementos dietéticos (atuais e nos últimos 3 meses): () 1 = *sim*; 2 = *não*

Quais? _____

(Perguntar sobre a inclusão de outros alimentos (ex: óleo de coco) ou produto na alimentação)

5. Uso de iogurte: () 1 = *diariamente*; 2 = *eventualmente*

Quantidade ingerida? _____

6. História de doença atual:

Atualmente, quais problemas de saúde que você possui?

() DM () HAS () Doenças articulares () Cardiopatias

() SOP () Dilipidemia () Outras: _____

7. História patológica progressa:

8. História familiar de excesso de peso ou obesidade:

Pai () Mãe () Irmãos ()

9. História familiar de doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou Retocolite ulcerativa):

Pai () Mãe () Irmãos ()

10. Avaliação antropométrica e composição corporal:

Parâmetros	Datas de realização da avaliação					
Peso (kg)						
IMC (kg/m ²)						
Perímetro da cintura 1 (cm)						
Perímetro da cintura 2 (cm)						
Perímetro da cintura (média)						
Pressão arterial (mmHg)						

Estatura 1 (cm): _____ Estatura 2 (cm): _____ Média da estatura (cm): _____

11. Avaliação dietética:

Possui alguma aversão, intolerância ou alergia alimentar?

Alguém cozinha regularmente em sua casa? () 1 = sim; 2 = não
Quem? _____

Que tipo de óleo ou gordura utiliza para o preparo dos alimentos?

Qual o consumo mensal de óleo ou gordura? _____

Utilizam azeite? () 1 = sim; 2 = não Qual o tipo? _____

Qual o consumo mensal de azeite? _____

12. Perguntas a serem realizadas no dia do ensaio clínico:

1º Ensaio clínico (0 dia) - Data: ___/___/___

Você cumpriu o período de jejum para hoje? () 1=sim; 2=não Início do jejum: _____

Avaliar edema MMII: () 1 = sim; 2 = não Obs: _____

Usou medicamento nos últimos 15 dias? () 1 = sim; 2 = não

Quais? _____

Esteve em período menstrual nos últimos 7 dias? () 1 = sim; 2 = não

Está menstruada hoje? () 1 = sim; 2 = não

Qual foi a data do 1º dia de sua última menstruação? _____

Sua menstruação está prevista para os próximos 7 dias (1 semana)? () 1=sim; 2=não

2º Reconsulta (15 dias) - Data: ___/___/___

Uso de medicamento nos últimos 15 dias? () 1 = sim; 2 = não

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

3° Reconsulta (30 dias) - Data: ___/___/___

Uso de medicamento nos últimos 15 dias? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

4° Reconsulta (45 dias) - Data: ___/___/___

Uso de medicamento nos últimos 15 dias? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

5° Ensaio clínico (60 dias) - Data: ___/___/___

Você cumpriu o período de jejum para hoje? () 1=*sim*; 2=*não* Início do jejum: _____

Avaliar edema MMII: () 1 = *sim*; 2 = *não* Obs: _____

Uso de medicamento nos últimos 15 dias? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

Esteve em período menstrual nos últimos 7 dias? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Está menstruada hoje? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Qual foi a data do 1° dia de sua última menstruação? _____

Sua menstruação está prevista para os próximos 7 dias (1 semana)? () 1=*sim*; 2=*não*

6° Reconsulta (15 dias após término de tratamento) - Data: ___/___/___

Uso de medicamento nos últimos 15 dias? () 1 = *sim*; 2 = *não*

Quais? _____

13. Avaliação da composição corporal por BIA:

Parâmetros	Data/Hora de realização da avaliação	
Ângulo de fase (°)		
Capacitância do corpo (pF)		
Resistência (ohms)		
Reactância (ohms)		
Massa celular corporal (kg)		
Massa celular corporal (%)		
Massa magra (kg)		
Massa magra (%)		
Massa gorda (kg)		
Massa gorda (%)		
ME/MCC		
TMB (segundo BIA)		
Água intracelular (L)		
Água intracelular (%)		
Água extracelular (L)		
Água extracelular (%)		
Água corporal total (L)		
ACT/Massa magra		
ACT/Peso total		

14. Avaliação laboratorial:

Parâmetros	Data/Hora de realização da avaliação	
Glicose jejum (mg/dL)		
Hemoglobina glicada (%)		
Insulina jejum (μ U/mL)		
HOMA-IR		
Colesterol total (mg/dL)		
HDL-c (mg/dL)		
LDL-c (mg/dL)		
VLDL-c (mg/dL)		
Triglicerídios jejum (mg/dL)		

APÊNDICE VI



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro

Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Prof^ª. Dr^ª. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Checklist do Registro alimentar de 3 dias

1. Conferir se a voluntária colocou o nome, o dia e o dia da semana em todas as folhas dos registros.
2. Verificar se o preenchimento foi realizado em 1 dia do final de semana ou feriado e 2 dias durante a semana.
3. Verificar se há pelo menos 1 dia de intervalo entre os dias registrados.
4. Após início da intervenção: Verificar se há o registro das cápsulas.
5. Verificar se os alimentos foram registrados separadamente (exemplo: pão separado da manteiga), Caso não, verificar se há a medida caseira separadamente dos alimentos registrados juntos.
6. Verificar se todos os alimentos têm suas medidas caseiras correspondentes (exemplo: colher de arroz, colher de sopa).
7. Verificar se há a informação de cheio, raso, metade, pequeno, médio ou grande.
8. Verificar se foram registrados o uso de açúcar ou adoçante das bebidas.
9. Verificar, em caso de produtos industrializados, se é light ou diet ou zero; integral, semi-desnatado ou desnatado.
10. Verificar se foi informada a forma de preparo dos alimentos.
11. Se for encontrado um longo período de tempo sem registro, confirmar com o voluntário se não houve ingestão de nenhum alimento ou bebida neste período.
12. Verificar no caso de preparações elaboradas se tem a receita anotada no registro com as medidas caseiras, seu rendimento e a medida caseiro do que foi consumido pelo voluntário.
13. Verificar se as medidas caseiras da receita é referente ao alimento cru ou cozido.
14. Questionar sobre alimentos comumente esquecidos, tais como: balas, chicletes, chás e cafezinhos adoçados com açúcar.