

LOTE MIGUEL MANUEL

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO OU
SIMBIÓTICO NOS PARAMÊTROS METABOLICOS EM
INDIVDUOS ADULTOS COM OBESIDADE MÓRBIDA: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO TRIPLO CEGO,
PLACEBO CONTROLADO**

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

FLORIANÓPOLIS
2017

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

Manuel, Lote Miguel

Efeito da suplementação de Prebiótico ou Simbiótico nos Parâmetros metabólicos em indivíduos com obesidade mórbida: Um ensaio clínico randomizado triplo cego placebo controlado / Lote Miguel Manuel ; orientador, Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, 2017.

94 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Obesidade mórbida. 3. Marcadores metabólicos. 4. Prebiótico. 5. Simbiótico. I. Trindade, Erasmo Benício Santos de Moraes . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

LOTE MIGUEL MANUEL

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO OU
SIMBIÓTICO NOS PARAMÊTROS METABÓLICOS EM
INDIVÍDUOS ADULTOS COM OBESIDADE MÓRBIDA: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO TRIPLO CEGO PLACEBO
CONTROLADO**

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

Florianópolis, 31 de Maio de 2017

Profa. Patricia Faria Di Pietro, Dra
Coordenadora

Banca Examinadora:

Prof. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, Dr
Orientador

Profa. Solange Lúcia Blatt, Dra
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Debora Kurrle Rieger Veske, Dra
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Yara Maria Franco Moreno, Dra
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho:

... A minha mãe Tamar chilombo e o meu pai Miguel Alberto Manuel pelos ensinamentos, o vosso amor e carinho que faz deste momento especial.

...aos meus pacientes pela disponibilidade que tiveram para participar da pesquisa.

Agradecimentos

Primeiramente, a Deus por me cuidar e permitir chegar a este momento.

Aos meus pais Miguel Alberto Manuel e Tamar Chilombo pelo vosso amor, ensinamentos e pelo sacrifício para me tornar um verdadeiro homem.

Ao Prof.Dr.Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade por ter me recebido, pela oportunidade de elaboração deste trabalho, pelos ensinamentos transmitidos, atenção e preocupação para o bem estar dos seus orientandos. Muito Obrigado!

Aos meus familiares: Alberto, Victória, Arminda, Tomás, Isabel, Elizeth, Bito e Nguevinha, Leandro, Domingas, Loyde, Suzarene, Leokeny, Miguel por me apoiarem moralmente.

A Universidade José Eduardo dos Santos.

Ao Instituto Superior Politécnico, especialmente o Prof.Dr.Helder Lucas Chipindo pela orientação nas atividades de iniciação científica e pela tramitação da minha deslocação. Muito obrigado!

Aos membros da Banca que se dispuseram em contribuir para o êxito deste trabalho

Aos professores do programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina pelos conhecimentos transmitidos.

Aos integrantes do grupo de Imunonutrição e metabolismo do programa de pós- graduação em Nutrição pelo convívio e pelo aprendizado.

Ao meu colega Ricardo Fernandes pelo auxílio na realização deste trabalho.

Ao meu colega Michel Carlos Mocelin pelo auxílio nas análises estatísticas.

Finalmente, a todos que tornaram possível este trabalho, agradeço-vos humildemente.

“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”
(Albert Einstein)

Resumo

Introdução: A obesidade mórbida constitui um sério problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em países em via de desenvolvimento. A modulação da microbiota pela dieta pode parece ser uma mediada importante evitar a progressão da obesidade mórbida. Poucos estudos têm avaliado o efeito de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com obesidade mórbida. **Objetivos:** O objetivo deste ensaio clínico randomizado, triplo cego placebo controlado foi avaliar o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros glicêmicos e lipídicos em indivíduos com obesidade mórbida. **Métodos:** Doze indivíduos com obesidade mórbida foram distribuídos aleatoriamente em três grupos (G1,G2 e G3), os do grupo G1 receberam placebo (12 g/dia de maltodextrina), os do G2 receberam prebiótico (12 g de Fructo-oligossacarídeo-FOS) e os do G3 receberam simbiótico 12 g/dia (FOS +*Lactobacillus paracasei* LPC-37, *Lactobacilos rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacilus rhamnosus* HN001 2×10^9 UFC) durante 30 dias. Durante o estudo foi feita avaliação do antropométrica (Peso, Índice de massa corporal e Circunferência da Cintura) e bioquímica (Glicemia em jejum, Hemoglobina glicada, Insulina, HOMA-IR, Colesterol total, LDL-c, Triglicerídeos, e HDL-c) no momento basal (M0) e trinta dias depois (M1). Os desfechos primários foram alteração nos parâmetros glicêmicos (glicemia de jejum, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR) e lipídicos (colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e HDL-c). Os desfechos secundários foram alteração no peso, índice de massa corporal (IMC) e da circunferência da cintura (CC). **Resultados:** No final do estudo se observou redução no peso corporal ($p = 0,027$), IMC ($p = 0,014$) e CC ($p = 0,001$) no grupo que foi suplementado com prebiótico. Quanto aos parâmetros lipídicos se observou diferença de média intra-grupo quanto ao colesterol total (G1 = 10 mg/dL; G2 = 27,8; G3 = 37,7), a fração LDL-c (G1= 11 mg/dL; G2 = 19,6 mg/dL e G3 = 34,7) e triglicerídeos (G2 = 21,0 mg/dL e G3 = 28,0 mg/dL) nos grupos prebiótico e simbiótico. Não houve diferença em relação á glicemia de jejum ($p = 0,289$), Hemoglobina glicada ($p = 0,365$), HOMA- IR ($p = 0,604$), e aumento dos níveis de insulina ($p = 0,043$) no grupo que consumiu prebiótico. **Conclusão:** Em conclusão, nosso estudo mostrou que a suplementação de 12 g de FOS durante 30 dias reduziu o peso corporal, IMC e circunferência da cintura; com redução, nas diferenças de médias intra-grupo do perfil lipídico quando suplementados prebiótico e simbiótico. Não apresentou diferença quantos ao perfil

glicêmico. No entanto, sugere-se novos estudos com doses, diferentes cepas e diferente tempo de suplementação e maior tamanho amostral.

Palavras chaves: Obesidade mórbida. Parâmetros glicêmicos. Parâmetros lipídicos. Parâmetros antropométricos. Prebiótico. Simbiótico

ABSTRAT

Introduction: Morbid obesity is a severe public health problem in developed and developing countries. Modulation of the gut microbiota by diet has been an important targets for decrease the progression of obesity its complications. Few studies have evaluated the effect of prebiotic or synbiotic in morbid obesity. **Objective:** The aim of this randomized, controlled, triple-blind study was evaluate the effect of prebiotic or synbiotic supplementation on glycemic and lipids parameters in subjects with obesity morbid. **Methods:** Twelve subjects with obesity morbid were randomized into three groups (G1, G2 and G3), those in the G1 group received placebo (12 g / day of maltodextrin), G2 received prebiotic (12 g/day of Fructo-oligosaccharide-FOS) and those from G3 received synbiotic 12 g / day (FOS + *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 2×10^9 CFU) for 30 days. During the study, anthropometric and biochemical evaluation was performed at baseline (M0) and thirty days later supplementation (M1). The primary outcome was changes in glycemic parameters (fasting glycemic, insulin, glycated hemoglobin and HOMA-IR) and lipids (total cholesterol, LDL-c, triglycerides and HDL-c). Secondary outcomes were changes in weight, body mass index (BMI) and waist circumference (WC). **Results:** At the end of the study, there was a reduction in body weight ($p = 0.027$), BMI ($p = 0.014$) and waist circumference ($p = 0.001$) in group G2. Regarding the, lipids parameters, was observed, there mean difrence in the total cholesterol total (G1 = 10 mg/dL; G2 = 27,8mg/dL; G3 = 37,7mg/L), fraction LDL-c (G1= 11 mg/dL; G2 = 19,6 mg/dL e G3 = 34,7) and triglycerides (G2 = 21,0 mg/dL e G3 = 28,0 mg/dL) in the groups G2 and G3. There was no observed significant change in fasting glycaemia ($p = 0.289$), glycated hemoglobin ($p = 0.365$), HOMA-IR ($p = 0.604$), and increased insulin levels ($p = 0.043$) in the group G2. **Conclusion:** In conclusion, our study showed that supplementation of 12 g of FOS during 30 days reduced body weight, BMI and waist circumference; with reduction, in the intra-group differences of the lipid profile when supplemented prebiotic and symbiotic. No difference was found in the glycemic profile. However, new studies with doses, different strains and different time of supplementation and high sample.

Key words: Morbid obesity. Glycemic Parameter.Lipid Parameter .Anthropometric parameters.Prebiotic. Synbiotic

Lista de Figuras

Figura1 Fluxograma dos estudos avaliados.....	30
Figura2 Fluxograma momentos experimentaL.....	39
Figura1 (Manuscrito) Fluxograma do estudo. Florianópolis, Brasil, 2017.....	41

Lista de quadros

Quadro 1. Principais filos, gêneros e espécies de bactérias utilizadas como prebióticos.....	28
Quadro 2. Estratégia de Busca.....	29
Quadro 3. Informação da composição do prebiótico.....	42
Quadro 4. Informações Nutricionais do prebiótico (FiberFOS®).....	42
Quadro 5. Informação da composição (Simbioflora®).....	43
Quadro 6. Informações Nutricionais do simbiótico (Simbioflora®).....	42
Quadro 7. Informação da composição do Placebo.....	44
Quadro 8. Informações Nutricionais do Placebo.....	44

Lista de Tabelas

Tabela1.Ensaio clínico randomizado com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso ou obesidade com desfechos de insulina, glicemia em jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos.....	33
Tabela1.(Manuscrito) Características clínicas e sócio demográficas dos participantes do estudo no momento basal	65
Tabela2. (manuscrito) Parâmetros clínicos e antropométricos dos participantes no momento basal (M0) e após 30 dias de suplementação (M1)	70

Abreviaturas e Siglas

- 5' AMPK-Q - Adenosina monofosfato proteína Cinase
ABESO-Associação brasileira de Endocrinologia, síndrome metabólica e obesidade
AgRP - gene relacionado a relacionado a proteína agouti
AGCC -Ácido graxo de cadeia curta
CC - Circunferência da cintura
CDC - Centro de controle de doenças
CT - Colesterol total
FIAF - Fator indutor de adiposidade
FOS - Fruto-oligossacarídeo
GLP1 - Glicopeptídeo semelhante ao glucagon
GPR41 - Receptor acoplado a proteína G-41
GUT4 - Proteína transportadora de Glicose 4
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR - Modelo de avaliação da resistência periférica a insulina
IBGE - Instituto brasileiro de geografia e estatística
IL- 6 - Interleucina-6
IMC- Índice de massa corporal
IRS - Substrato do receptor da insulina
LDL- Lipoproteína de baixa densidade
LPL - Lipoproteína lipase
LPS- Lipopolissacarídeo
MAP - Proteína ativada por mitogénio
NO - Oxido nítrico
PI3K-Akt -Fosfatidilinosina 3 Cinase
POF - Pesquisa de orçamento familiar
POMC - Pro-opiomelanocortina
PYY- Peptídeo tirosina tirosina
RELM- β - Molécula da reistina like- β
TLR4 - Receptor tipo toll 4
TNF- α - Fator de necrose tumoral-alfa
UFC - Unidade formadora de colônia
WHO - World Health Organization

Sumário

1INTRODUÇÃO	15
2REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE.....	17
2.2OBESIDADE E DISFUNÇÕES METABÓLICAS.....	18
2.3OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL.....	24
2.4MODULADORES DAMICROBIOTA INTESTINAL.....	24
2.4.1 Conceito de Prebiótico, Probiótico e Simbiótico	24
2.4.2Efeito do Prebiótico, Probiótico ou Simbiótico nosparâmetros metabólicos	28
3OBJETIVOS	38
3.1GERAL.....	38
3.2ESPECÍFICOS.....	38
4MÉTODOS	39
4.1DESENHO DO ESTUDO.....	39
4.2POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	39
4.3PROTOCOLOS DO ESTUDO.....	40
4.3.1Momentos do estudo	40
4.3.2Randomização e Cegamento	41
4.3.3Caraterização dos participantes	42
4.3.4Desfechos	45
4.3.5Critérios de descontinuação	45
4.3.6 Caraterização dos participantes.....	45
4.3.7Coleta e Preparo do material biológico.....	45
4.3.7.1Determinação da glicemia de Jejum.....	46
4.3.7.2Determinação da hemoglobina glicada.....	46
4.3.7.3Determinação da Insulina.....	46
4.3.7.4Determinação do HOMA-IR Jejum.....	46
4.3.7.5Determinação do Colesterol total, LDL-c,triglicerídeos, HDL-c.....	46
4.3.7.6Avaliação antropométrica.....	46
4.4TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	47
5RESULTADOS	49
5.1MANUSCRITO.....	49
6CONSIDERAÇÕES FINIAS	73
7REFERÊNCIAS	74
APÊNDICES	82
APÊNDICE A TCLE	82
APÊNDICE B caraterização dos participantes.....	86
APÊNDICE C Avaliação antropométrica.....	87
APÊNDICE D Parâmetros clínicos	87

APÊNDICE E Alimentos a ser evitado durante a Pesquisa.....	90
APÊNDICE F Escala de Bristol.....	91

INTRODUÇÃO

A epidemia da obesidade aumentou nas últimas décadas representando uma grande preocupação tanto em países desenvolvidos quanto nos países em via de desenvolvimento (TCHERNOF; DESPRES., 2013). Sua etiologia é complexa e multifatorial, que inclui fatores ambientais, genéticos e neuroendócrinos (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER., 2006; KEHER et al., 2007; MILLION et al., 2012).

A obesidade aumenta o risco de desenvolver, resistência à insulina, diabetes do tipo 2 (DM2), hipertensão e dislipidemia que são componentes da síndrome metabólica, e o processo inflamatório de baixo grau que pode favorecer todo esse processo (CANI et al., 2009; GUILHERME et al., 2008; STEINBERGER; DANIELS., 2003).

Evidência sugere ligação entre microbiota e a obesidade. A microbiota intestinal corresponde a uma população de micro-organismos que colonizam permanentemente o trato digestivo conferindo efeitos benéficos a saúde do hospedeiro (KROSS et al., 2008).

A microbiota saudável é aquela capaz de promover efeitos benéficos ao hospedeiro. Quando se rompe este equilíbrio ocorrem alterações que podem conduzir a obesidade. Evidência sugere diferença na composição da microbiota entre indivíduos com obesidade e sem obesidade. Em um estudo Ley et al. (2006) quando avaliaram a composição da microbiota intestinal de indivíduos com obesidade e sem obesidade, demonstraram que a composição da microbiota diferia entre indivíduos com obesidade dos que eram eutróficos, e mais tarde a sua microbiota voltou a seu estado normal quando foram submetidos a uma dieta para perda de peso.

Diante disto várias abordagens terapêuticas tem sido implementada no sentido de minimizar complicações, porém com insucesso algumas vezes. Terapias alternativas que visam modular a microbiota intestinal através de prebiótico, probiótico e simbiótico constitui um grande desafio na obesidade.

Prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e/ou atividade de um número limitado de micro-organismos conferindo benefícios à saúde do hospedeiro. Simbiótico é a combinação de prebiótico e probiótico (GIBSON; ROBERFROID, 1995; ROBERFROID et al., 2010).

A microbiota equilibrada pode impactar positivamente na regulação da extração energética, metabolismo lipídico, homeostase glicêmica, sistema imunitário e peso corporal (CANI; DELZENNE, 2009; DIBAISE; FRANK; MATHUR, 2012).

Uma revisão sistemática com meta-análise que reuniu ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso e obesidade, sugeriu diminuição na insulina, colesterol total, LDL-c e, aumento do HDL-c (BESERRA et al, 2015). Adicionalmente, outro estudo que avaliou o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica demonstrou redução no peso corporal (FERNANDES et al, 2015).

No presente estudo foi avaliado os parâmetros metabólicos tais como, Glicemia em jejum, Hemoglobina glicada, Insulina, Índice de resistência á insulina (HOMA-IR), colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, e a circunferência da cintura, índice de massa corporal (IMC) que fazem parte dos parâmetros antropométricos.

Não obstante, a carência de estudos que avaliam o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com obesidade mórbida nos parâmetros metabólicos justifica a realização do presente estudo pelo fato de ser uma população com maior probabilidade de desenvolver complicações metabólicas devido o grau de obesidade, e buscar evidências científicas que comprovam os efeitos da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos em indivíduos com obesidade mórbida.

Diante do exposto a questão norteadora do nosso estudo: *Qual é o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos em indivíduos com obesidade mórbida?*

Com base nestas considerações o presente estudo propõe as seguintes hipóteses:

H0- A suplementação de prebiótico ou simbiótico não diminuirá a glicemia em jejum, hemoglobina glicada, insulina, HOMA- IR, colesterol total, LDL-c, triglicerídeos com exceção ao HDL que não aumentará e diminuirá o peso corporal, IMC, e Circunferência da Cintura nos grupos em estudo antes e após a suplementação.

H1- A suplementação de prebiótico ou simbiótico diminuirá a glicemia em jejum, hemoglobina glicada, insulina, HOMA- IR, colesterol total, LDL-c, triglicerídeos, com exceção ao HDL que aumentará e diminuirá o peso, IMC e Circunferência da Cintura nos grupos em estudo antes e após a suplementação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo causando problemas de saúde, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o indivíduo é considerado obeso quando apresenta um IMC maior ou igual 30 kg/m^2 (WHO, 2015). E, dentre outros fatores, o mecanismo que promove essas alterações é o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético (FRANCISQUETI; DO NASCIMENTO; CORRÊIA., 2015).

A epidemia da obesidade aumentou nas últimas décadas representando uma grande preocupação tanto em países desenvolvidos quanto nos países em via de desenvolvimento (TCHERNOF; DESPRES., 2013). No ano 2014 mais de 1.9 milhões de adultos estavam com excesso de peso destes 600 milhões pessoas com obesidade, projeções para 2025 são ainda alarmantes com aproximadamente 700 milhões de pessoas podem estar obesas se não forem tomadas medidas preventivas e/ou terapêuticas (AMERICAN HEART ASSOCIATION., 2013; WHO., 2015) . Em relação á obesidade mórbida, dados de uma pesquisa do NCD Fator de Risco e Colaboração (NCD-RisC) mostrou que no ano 2014, aproximadamente mais de 58 milhões e 126 milhões de pessoas do sexo masculino e feminino respectivamente, apresentavam obesidade mórbida (NCD-RisC., 2016).

Segundo dados do Centro de Controle e prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América, aproximadamente 70,6% da população adulta esta com excesso de peso e mais de 37,9 % são obesas (CDC., 2016), e o número de indivíduos com obesidade mórbida aumentou nas ultimas décadas de 1,1 para 16,2 milhões de pessoa do sexo masculino e de 3 para 23,1% no sexo feminino respectivamente ((NCD-RisC., 2016). No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em uma Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) realizada no período de 2008-2009, mostrou que 51% da população estavam com sobrepeso, e 12% estavam com obesidade. Em relação ao Brasil o índice de indivíduos com obesidade mórbida aumentou de <0,1 a 2,2 e 0,2 a 6,7 % milhões no sexo masculino e feminino respectivamente (NCD-RisC., 2016). Como podemos observar muito embora a prevalência da obesidade mórbida é relativamente inferior aos Estados Unidos da América, no entanto, ainda é preocupante (CDC.,2016; POF, 2008-2009).

E a região sul apresentou uma maior taxa de obesidade (15%) em comparação com outros estados, sendo que o sexo feminino é o mais acometido do que o sexo masculino 19,6%; 16,4% respectivamente

(POF, 2008-2009). Na cidade de Florianópolis aproximadamente 14,4% da população acima de 18 anos está com obesidade, sendo 15,5% no sexo masculino e 13,4% no sexo feminino (ABESO., 2009).

A obesidade mórbida constitui um importante fator de risco de doenças crônicas não transmissíveis como: diabetes mellitus, dislipidemia, doenças cardiovasculares, câncer e osteoartrite (WANG; PENG, 2011). Em indivíduos com obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) a expectativa de vida vai reduzindo com o aumento do índice de massa corporal uma vez que estão susceptíveis a desenvolver certas complicações em qualquer momento, diminuindo a expectativa de vida de oito a dez anos comparado com indivíduos eutróficos (AMERICAN HEART ASSOCIATION., 2016 ; WHO., 2015).

A sua etiologia é complexa e multifatorial que inclui fatores ambientais, genéticos e neuroendócrinos (HULL;UTZCHNEIDER., 2006; KEHER et al., 2007). Os custos para tratar a obesidade são elevados, por exemplo, nos Estados Unidos da América se gasta aproximadamente \$147 bilhões de dólares por ano no tratamento da obesidade, no Brasil o Ministério da Saúde gasta aproximadamente R\$116 milhões para o tratamento e internação de pessoas com obesidade (BAHIA; ARAUJO., 2014).

É importante conscientizar a população sobre os fatores de riscos modificáveis no sentido de levar um estilo de vida saudável para prevenir a ocorrência da obesidade e suas complicações.

No entanto o tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar, não existindo um tratamento em longo prazo que não envolva mudança no estilo de vida. O tratamento da obesidade pode ser farmacológico e não farmacológico. No tratamento farmacológico, que inclui o emprego de fármacos reguladores do apetite e saciedade (anfepiramon, fenproporex e mazindol) tem sido utilizado na redução do peso. No tratamento da obesidade é fundamental a mudança de hábitos de vida, bem como o seguimento de uma dieta alimentar apropriada. Além disso, têm sido utilizadas terapias cognitivas comportamentais e cirurgia bariátrica, esta última é normalmente utilizada quando as estratégias anteriormente citadas não forem efetivas (ABESO., 2009;NONINO-BORGES; BORGES;SANTOS., 2006).

2.2 OBESIDADE DISFUNÇÕES METABÓLICAS

O tecido adiposo é considerado um importante órgão de armazenamento de energia nos mamíferos. Em décadas passadas, acreditava-se que o tecido adiposo era apenas um simples reservatório de energia em excesso; descobertas recentes mostraram que o tecido

adiposo é um órgão que para além de armazenar energia em excesso, também tem importantes funções biológicas, que inclui controle do apetite, balanço energético, controle da insulina, regulação da pressão sanguínea, homeostasia vascular e participa na secreção de células indispensáveis para o sistema imune (FONSECA-ALANIZ; TAKADA; ALONSO-VALE., 2006; TRAYHURN., 2013).

Do ponto de vista histológico o tecido adiposo é composto por células precursoras de adipócitos, células endoteliais e imunitárias (JUNG; CHOI., 2014). Em situações de maior oferta de alimentos o organismo cria mecanismo de equilíbrio através do armazenamento do excesso de energia no tecido adiposo. O desequilíbrio no balanço energético promove a diferenciação dos adipócitos (hiperplasia) e expansão dos adipócitos (Hipertrofia) tornando o tecido adiposo disfuncional. Por sua vez a hipertrofia nos adipócitos promove o aumento na produção de adipocinas prejudiciais, com características pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e Interleucina-6 (IL-6), e a diminuição das adipocinas anti-inflamatórias como adiponectina, e, além disso, aumentam a liberação de ácidos graxos livres no tecido adiposo, estes mecanismos está diretamente ligada à resistência á insulina, diabetes mellitus, dislipidemia que podem ser considerados como importantes fatores de riscos cardiometabólicos (JUNG; CHOI., 2014; SILVA et al., 2008).

O excesso de tecido adiposo pode conduzir a resistência á insulina. A insulina é um hormônio produzido no pâncreas pelas células beta pancreáticas, que em condições normais estimula a captação da glicose nos tecidos periféricos, inibição da gliconeogenese e lipólise (FRANCISQUETI; DO NASCIMENTO; CORRÊIA, 2015).

A atividade da insulina começa com a ligação ao seu receptor específico uma tirosina quinase. A ligação ao receptor resulta na fosforilação da tirosina do receptor da insulina IRS1 e IRS2, em seguida ocorre ativação de duas vias de sinalização paralelas: a fosfatidil inositida 3 Cinase (PI3K) e a cinase de proteína activada mitogénio (MAP) permite a entrada da glicose para a membrana plasmática por meio da GLUT4. Em alguns casos, por exemplo, como ocorre na resistência à insulina as vias de sinalização PI3K-Akt, cinase MAPK são afetadas, que resulta na inibição da via da PI3K-Akt que pode promover a diminuição do Óxido Nítrico (NO) endotelial, resultando em disfunção endotelial que promove anormalidade na translocação de GLUT4, como consequência diminui captação da glicose no fígado e tecido musculo esquelético (KAUR, 2014).

Além disso, a diminuição na sensibilidade a insulina pode alterar a homeostase glicêmica, induzindo o pâncreas exercer atividade redobrada para produzir mais insulina pelas células betas como mecanismo de compensação para regular as concentrações de glicose, esta atividade redobrada em longo prazo pode causar danos nas células betas pancreáticas conduzindo a diminuição na produção de insulina para suprir a demanda de glicose como consequência disto ocorre um quadro de diabetes do tipo 2 (ANDREIA; PASCHOAL; CRISTINA., 2007; GUILHERME., 2008; KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER., 2006).

Estudo sugere que o excesso de tecido adiposo aumenta o risco de desenvolver a diabetes do tipo 2, em que avaliaram a relação entre o IMC e concentração de glicose, demonstrando que indivíduos com elevado IMC apresentavam alteração na homeostase da glicose (INOCENT et al, 2013).

Um método tem sido utilizado *Homeostic model assessment* (HOMA-IR), que permite avaliar o índice de resistência á insulina no fígado que suprime a elevação dos níveis de glicose no plasma, promovendo a captação de glicose nas células e inibindo a liberação de glicose pelo fígado. O HOMA-IR é um modelo que permite medir as concentrações de glicose e insulina no seu estado basal através do mecanismo de auto regulação (*feedback loop*), este método é considerado simples, barato e de fácil aplicação. O primeiro modelo foi proposto em 1985, posteriormente atualizado em 1996 com uma versão que considera: variações na redução do fornecimento da glicose hepática em hiperglicêmicos e perdas renais de glicose. Mais tarde foi proposto o segundo modelo o HOMA2- IR que utiliza o peptídeo C, além da insulina (MATTHEWS et al, 1985 ; WALLACE; LEVY; MATTHEWS., 2004).

A resistência a insulina pode promover alteração no metabolismo lipídico. A insulina exerce um importante efeito inibindo a lipólise nos adipócitos, no entanto, a atividade diminuída da insulina que surge em decorrência da obesidade, por exemplo, leva ao aumento da lipólise no adipócitos que conduz a uma maior liberação de ácidos graxos livres na circulação, que são transportados diretamente para o fígado através da circulação portal aumentando a síntese hepática de VLDL-c rica em triglicerídeos, esta anormalidade pode conduzir a dislipidemia em decorrência da síntese aumentada de triglicerídeos (KAUR, 2014).

A dislipidemia típica da obesidade é caracterizada por hipertrigliceridemia, e, aumento nas concentrações da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e redução da lipoproteína alta densidade (HDL-c), que tem sido associado ao risco aumentado de eventos

cardiovasculares (TCHENORF;DEPRESS, 2013;KLOP; ELTE, CABEZAS., 2013).

A dislipidemia pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares, devido anormalidade tanto na qualidade quanto a quantidade do HDL-c diminuindo sua função protetora contra eventos cardiovasculares. O mecanismo envolve elevada concentração da Apo B, rica em triglicérides que promove o aumento nas concentrações de pequenas partículas de LDL-c, e diminuição nas concentrações do HDL-c. Tem sido proposto que o LDL-c de pequena densidade possui menor afinidade de ligação ao receptor do LDL-c, e a depuração diminuída do LDL-c aumenta a quantidade e o tempo de circulação no plasma, que pode ocorrer em decorrência da atividade diminuída da insulina em expressar receptor da LDL-c, este processo aumenta o tempo de contato das partículas pequenas do LDL-c com a parede arterial aumentando o risco de eventos cardiovasculares (TCHERNOF; DEPRESS, 2013).

O HDL-c é conhecido pelo seu papel na homeostasia do colesterol, sendo considerado como um mediador na transferência do colesterol dos tecidos extra-hepáticos para o fígado que é metabolizado e eliminado pelo bilis, este processo é denominado de transporte reverso do colesterol por este fato desempenha um papel antiaterogênico (WANG; PENG, 2011). Em alguns indivíduos com obesidade a diminuição do HDL-c pode estar diretamente relacionada com o risco de eventos cardiovasculares. Um estudo que avaliou a relação entre parâmetros antropométricos e parâmetros lipídicos sugeriu associação entre o baixo nível do HDL-c e elevado IMC (NAVARRO; MIJAC; RYDER, 2010).

Diante disso torna-se importante elaborar estratégias terapêuticas e/ou preventivas visando a diminuição da epidemia da obesidade e suas complicações.

2.3OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal corresponde a uma população de micro-organismos que colonizam o trato digestivo conferindo efeitos benéficos à saúde do hospedeiro (KROSS et al., 2008). O trato digestivo é habitado por aproximadamente 10 a 100 trilhões de micro-organismos. Os filos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria 79,4%, 16,9%, 2,5% respectivamente, estão em maiores quantidades, ao passo que os filos Proteobacteria, Verrucomicrobia estão em menor número 1%, 0,1% respectivamente (STEFE; ALVES., 2008).

A microbiota desempenha importantes funções tais como: defesa contra agentes patógenos, resposta imunitária, função de barreira intestinal, fermentação dos carboidratos não digeríveis, extração energética proveniente da dieta, regulação do metabolismo lipídico e regulação do peso corporal (CANI; DELZENNI., 2009).

A microbiota intestinal saudável é aquela capaz de promover efeitos benéficos ao hospedeiro, o desequilíbrio na microbiota constitui um elemento chave no aparecimento de certas doenças incluído a obesidade. Estudos em animais e humanos sugere que a composição da microbiota intestinal é diferente entre indivíduos obesos e não obesos. Ley et al. (2005) em um estudo avaliando a composição da microbiota intestinal de ratos selvagens e ratos geneticamente obesos, observaram que ratos obesos apresentaram uma redução de 50% de *Bacteroidetes* e uma maior abundância de *Firmicutes*. Resultado similar foi observado em humanos, que observou diferença na composição da microbiota intestinal entre indivíduos obesos e não obesos, e quando os indivíduos obesos foram submetidos a uma dieta para redução do peso, a microbiota voltou no seu estado normal (LEY et al, 2006).

Evidência sugere relação entre microbiota intestinal e obesidade. Mecanismos envolvidos não estão completamente esclarecidos. Contudo, acredita-se que alteração na expressão do fator indutor de adiposidade em jejum (FIAF), a inibição da atividade 5-Proteína Cinase Adenosina monofosfato (AMP-Q), o eixo cérebro-intestino, a translocação do lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) do intestino para corrente sanguínea estes podem levar a distúrbios metabólicos (DE MORAES et al, 2014; DIBAISE; FRANK; MARTHUS, 2012; MOREIRA et al, 2012)

O *Fasting Induced Adipose Factor* é uma enzima produzida pelo intestino, fígado e tecido adiposo, a função principal é inibir a atividade da lipoproteína lipase (LPL). A diminuição na expressão do FIAF pode ocorrer como resultado do desequilíbrio na microbiota intestinal levando ao aumento da atividade da LPL, que promove uma maior liberação de ácidos graxos e síntese de triglicerídeos no adipócitos (De MORAES et al, 2014). Em um estudo avaliando ratos deficientes ao *FIAF*^{-/-} e ratos selvagens *FIAF*^{+/+}, que foram alimentados por uma dieta rica em gordura, observou-se que ratos deficientes a enzima *FIAF*, ganharam mais peso corporal e tinham maiores níveis de leptina e insulina do que ratos selvagens (BACKHED et al, 2007).

A 5' Proteína Cinase-adenosina monofosfato Quinase (AMP-Q) é ativada pela Adenosina Monofosfato (AMP), que tem seu efeito importante no metabolismo celular atuando no metabolismo dos ácidos

graxos, glicose e apetite. A microbiota pode inibir atividade da (AMP-Q), como consequência resulta em aumento da atividade anabólica e diminuição do catabolismo (De MORAES et al, 2014).

Avanços recentes têm sugerido que a microbiota intestinal pode influenciar na ligação cérebro-intestino. A microbiota intestinal pode afetar tanto no comportamento alimentar como no sistema nervoso central (SNC) influenciando, de certo modo, no controle do apetite e saciedade. A microbiota intestinal pode hidrolisar as macromoléculas em micromoléculas resultando em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente o acetato, propionato e butirato. Esses substratos possuem afinidade de se ligar aos receptores acoplado a proteína G (GRP41 e GRP43), das células enteroendócrinas que induz a liberação do peptídeo YY (PYY), que atua na motilidade gástrica, esvaziamento gástrico, redução do tempo de transito gastrointestinal. Deste modo, a ativação destes receptores aumenta a produção do peptídeo YY (PYY), diminui a motilidade intestinal e aumenta absorção de nutrientes em especial o ácido graxos de cadeia curta que constitui um principal substrato da lipogênese no fígado, além disso, pode atuar no cérebro inibindo a secreção de hormônios oroxigênicos no núcleo arqueado do hipotálamo induzindo sinais de saciedade (De MORAES et al, 2014).

O lipopolissacarídeo (LPS) é considerado como uma endotoxina que ativa o sistema imunitário quando se liga ao complexo receptor CD14 e o *toll-like receptor 4* (TLR4) que promove o processo inflamatório de baixo grau favorecendo a progressão da obesidade. A microbiota pode promover o aumento do LPS que entra na circulação sanguínea através da permeabilidade intestinal aumentada, que por sua vez lançada para circulação resulta no quadro de endotoxemia metabólica que promove o processo inflamatório de baixo grau com implicação no fígado, tecido musculo esquelético e tecido adiposo, aumentando a progressão da obesidade (MOREIRA et al, 2012).

Alguns fatores como idade, genética, estilo de vida, antibióticos e dieta podem afetar a microbiota intestinal (LI; WEI, 2015). A dieta pode ser um determinante ambiental que impacta na microbiota, em um estudo Hildebrandt et al. (2009) utilizaram ratos selvagens e ratos deficientes à molécula de resistina *like-β* (*RELM-β KO*), que foram alimentados por uma dieta rica em gordura, e observaram que ratos selvagens se tornaram obesos do que ratos com fenótipo *RELM-β* que permaneceram com peso normal, e quando avaliaram a microbiota observaram diminuição de *Bacteroidetes* e aumento na proporção de *Firmicutes* e *Proteobacteria* em ambos grupos de animais. DE Filippo

et al.(2010), quando avaliaram a composição da microbiota intestinal em função aos hábitos dietéticos em duas populações dos continentes Africano e Europeu respectivamente. Os autores observaram que os indivíduos do continente Africano que se alimentavam de uma dieta rica em fibra apresentaram uma microbiota intestinal preservada em comparação a dos Europeu que se alimentavam por uma dieta rica em gordura apresentando maior proporção de *Firmicutes/bacteroidetes*. Estes resultados sugerem que a dieta desempenha um papel importante no equilíbrio da microbiota.

A microbiota constitui um elo entre obesidade e complicações metabólicas como a resistência a insulina, diabetes mellitus do tipo 2 e dislipidemia, e, a inflamação de baixo grau influencia este processo (DIBAISE;FRANK; MARTHUS, 2012). Este processo é mediado pelo (LPS) que é considerado como componente da parede celular bacteriana gram-negativa. Isto ocorre quando há aumento no consumo de alimentos com alto teor de gordura em detrimento do consumo alimentos que contém fibras, que por sua vez pode favorecer a um desequilíbrio na microbiota intestinal, diminuindo a quantidade de bactérias gram-positivas, e um aumento de bactérias gram-negativas, que liberam endotoxinas como o LPS que penetra na corrente sanguínea devido a permeabilidade intestinal aumentada resultando em um quadro de endotoxemia metabólica que está diretamente ligada a inflamação de baixo grau, resistência á insulina, dislipidemia e Diabetes mellitus do tipo 2 (CANI; DELZENNE., 2009).

A modulação da microbiota intestinal através de prebiótico, probiótico ou simbióticos constitui um potencial terapêutico para diminuir a progressão da obesidade e suas complicações.

A microbiota participa na regulação do peso corporal. Esse processo é mediado pela interação dos substratos da microbiota e hospedeiro. A microbiota participa na fermentação de carboidratos não digeríveis, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, propionato e butirato, que exercem importantes funções fisiológicas quando se ligam aos receptores específicos do epitélio da célula intestinal como, por exemplo, o receptor acoplado a proteína G (GPR41), estimulando as células intestinais a expressar o glicopéptido semelhante ao glucagon like (GPL1) e o peptídeo YY (PYY), este último aumenta a saciedade, diminui a ingestão alimentar e consequentemente ocorre a regulação do peso corporal (CANI; DELZENNE, 2009).

2.4 MODULADORES DA MICROBIOTA INTESTINAL

2.4.1 Conceito de prebiótico, probiótico e simbiótico

A utilização de prebiótico, probiótico ou simbiótico principalmente em ensaios clínicos sugere melhoria na microbiota intestinal.

Prebióticos são carboidratos não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e/ou a atividade de um número limitado de micro-organismos conferindo benefícios à saúde do hospedeiro (ROBERFROID et al., 2010).

Estes ingredientes alimentares exercem importantes funções no hospedeiro, que inclui: a regulação da motilidade intestinal, redução de metabólitos tóxicos, melhora a disponibilidade de nutrientes, e foi proposto que possam estimular ou inibir a expressão e secreção de hormônios peptídeos oroxígenos e anorexígenos principalmente das células L no intestino como glicopéptido semelhante ao glucagon like (GPL1) e a grelina (DELZENNE et al., 2005).

Para a definição de prebiótico é necessário reunir os seguintes critérios:

- a) Não ser hidrolisado no trato superior do aparelho digestivo;
- b) Apresentar resistência às enzimas salivares, pancreáticas, intestinais e acidez gástrica;
- c) Ser isento de absorção pelo intestino delgado, quando atingir o colón deve ser metabolizado seletivamente por um número limitado de bactérias benéficas;
- d) Ter a Capacidade de alterar a microbiota no colón para uma microbiota saudável e induzir efeitos fisiológicos à saúde mantendo um equilíbrio entre bactérias gram-positivas e gram-negativas.

Os prebióticos mais usados são os frutanos do tipo inulina que inclui a inulina e fruto-oligossacarídeo, e galatoligossacarídeos (GIBSON; ROBERFROID., 1995; WGO., 2011).

Os frutanos do tipo inulina para serem fermentados precisa de enzimas específicas, por exemplo, as bifidobacterias ajudam a fermentação do FOS através da enzima β -frutose que sintetiza inulinases para degradação da inulina (STEFE; ALVES, 2008). No presente estudo foi utilizado o fruto-oligossacarídeo, que pode ser encontrado em diversos vegetais como: chicória, planta de agave azul, alcachofra de Jerusalém, e em menor quantidade no alho, aspargo, cebola, banana, trigo, tomate, e outros vegetais. São considerados como compostos de cadeias lineares de unidades de frutose ligados por unidade (2-1) beta (SABATER-MOLINA et al, 2009).

Ademais, o fruto-oligossacarídeo (FOS) na dieta não é hidrolisado por pequenas enzimas intestinais (glicosidases intestinais), e até atingir o colón são estruturalmente inalteradas, e após atingirem o colón passam por processo de degradação. O fruto-oligossacarídeo é degradado por meio de dois processos, primeiro ocorre a hidrolização do FOS pela β -oxidase bacteriana, em seguida ocorre o processo de fermentação de forma anaeróbica resultando na produção de AGCC como o acetato, propionato, butirato e outros gases, que são de importância para a regulação fisiológica. O prebiótico facilita a proliferação de um número limitado de micro-organismos tais como, lactobacilos e bifidobactérias que confere benefícios à saúde do hospedeiro (LOMAX; CALDER., 2008; ROBERFROID., 2010; SABATER-MOLINA et al., 2009).

Probióticos são micro-organismos vivos não patógenos que quando são consumidos em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro (ROBERFROID., 2000). Alguns benefícios atribuídos a microbiota intestinal inclui regulação do pH intestinal, diminuindo a quantidade de bactérias patógenas, favorecendo a proliferação de bactérias não patogênicas e melhora do sistema imunitário do hospedeiro. Entretanto, o consumo adequado de probiótico alivia sintomas de intolerância a lactose, melhora o sistema o sistema imunitário, diminui o colesterol e também ajuda na prevenção do câncer. As espécies Lactobacilos, e as Bifidobactérias são as mais utilizadas por possuírem capacidade de fermentar os carboidratos não digeríveis no colón quando são consumidas em quantidades adequadas (WILLIAMS., 2010; ROBERFROID., 2000).

Por definição um probiótico precisa reunir os seguintes critérios:

- a) Estar isento de agentes patógenos;
- b) ser resistente à ação do suco gástrico, apresentar estabilidade a secreção de ácidos proveniente da bile;
- c) Apresentar facilidade de aderência ao epitélio intestinal da célula e capacidade de resistir no trato gastrointestinal;
- d) Ter Capacidade de influenciar na atividade metabólica;
- e) As espécies devem permanecer vivas durante o armazenamento e não ser patógenas.

É importante salientar que os efeitos dos probióticos são específicos para cada cepa, contudo o benefício atribuído a cada cepa não se pode atribuir a outras pertencentes à mesma espécie, evitando assim generalizações quanto o seu efeito a saúde (WILLIAMS., 2010).

As espécies lactobacilos e bifidobactérias são as mais abundantes, ambas as espécies de bactérias gram-positivas produtoras de ácido

lático desempenham um papel importante na microbiota intestinal dos animais e seres humanos. Os lactobacilos são bactérias em forma de bastonete, estas espécies têm complexas exigências nutricionais e possuem capacidade elevada de fermentação. Os lactobacilos são encontrados em uma variedade de habitat, onde substratos ricos em hidratos de carbono estão disponíveis, tais como em membranas mucosas humanas e animais, plantas ou material de origem vegetal, produtos lácteos fermentados também em certos alimentos degradados. Estas espécies probióticas desempenham um papel importante na saúde do indivíduo, por participar no alívio de sintomas de diarreia, doenças inflamatórias intestinais, contribui na melhora da motilidade intestinal, modulação do sistema imunitário, diminui o risco de câncer e contribui na manutenção do peso corporal (ROBERFROID., 2000; DE VERSE;SCHREZENMEIR., 2008).

As bifidobacterias são bactérias gram-positivas, são consideradas como micro-organismos anaeróbicos por não necessitarem de oxigênio para realização das suas funções vitais. Atualmente, o gênero *Bifidobacterium* é composto por 30 espécies, das quais 10 de origem humana, 17 de origem animal, duas habitam em águas residuais e uma no leite fermentado, estas bactérias utilizam a glicose, lactose, galactose e frutose como substrato energético (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008). O quadro 1 apresenta os micro-organismos com características probióticas.

Quadro1. Principais filios, gêneros e espécies de bactérias utilizadas como probióticos.

Filos	Gêneros	Espécies
Firmicutes	<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i> <i>bulgaricus</i> <i>casei</i> <i>crispatus</i> <i>fermentum</i> <i>Firmicutiis gasseri</i> <i>johnsonii</i> <i>lactis</i> <i>paracasei</i> <i>plantarum</i> <i>reuteri</i> <i>rhamnosus</i>
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>	<i>adolescentis</i> <i>animalis</i> <i>bifidum</i> <i>B</i> <i>infantis</i> <i>lactis</i> <i>longum</i>

Fonte: Adaptado de Fernandes, 2015

Simbiótico consiste em uma combinação de prebiótico e probiótico. Para que o produto seja considerado como simbiótico tem que possuir características tanto de prebiótico quanto probiótico conforme referido anteriormente (GIBSON; ROBERFROID., 1995). A vantagem é que a combinação do prebiótico e probiótico pode potencializar o crescimento de espécies de bactérias presente no intestino conferindo em efeitos benéficos a saúde do hospedeiro.

2.4.2Efeito de prebiótico, probiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos.

Com objetivo de avaliar o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso e obesidade, foi realizada uma busca sistemática que decorreu até Outubro de 2016, com base na estratégia PICO (População, intervenção, controle e Desfecho) onde foram consultadas 3 bases de dados (PubMed, Scopus e web of Science), com o seguinte termos de pesquisa adaptados de acordo as bases de dados (Obesity OR “Overweight” OR “Excess weight”) AND

(Prebiotic* OR Fructooligosaccharide OR Synbiotic*) AND (“Blood glucose” OR Insulin OR “Hb1ac” OR “LDL-c” OR “HDL-c” OR “Cholesterol total” OR Triglycerides).

Quadro 2. Estratégia de busca

Categorias PICO	Estratégia de Busca
População	Obesity overweight Excess weight
Intervenção	Prebiotic Fructooligosaccharide Synbiotic
Controle	Controlled clinical trial clinical trial Randomized clinical trial Placebo
Desfechos	Blood glucose Insulin Hba1c LDL-c HDL-c cholesterol total triglycerides

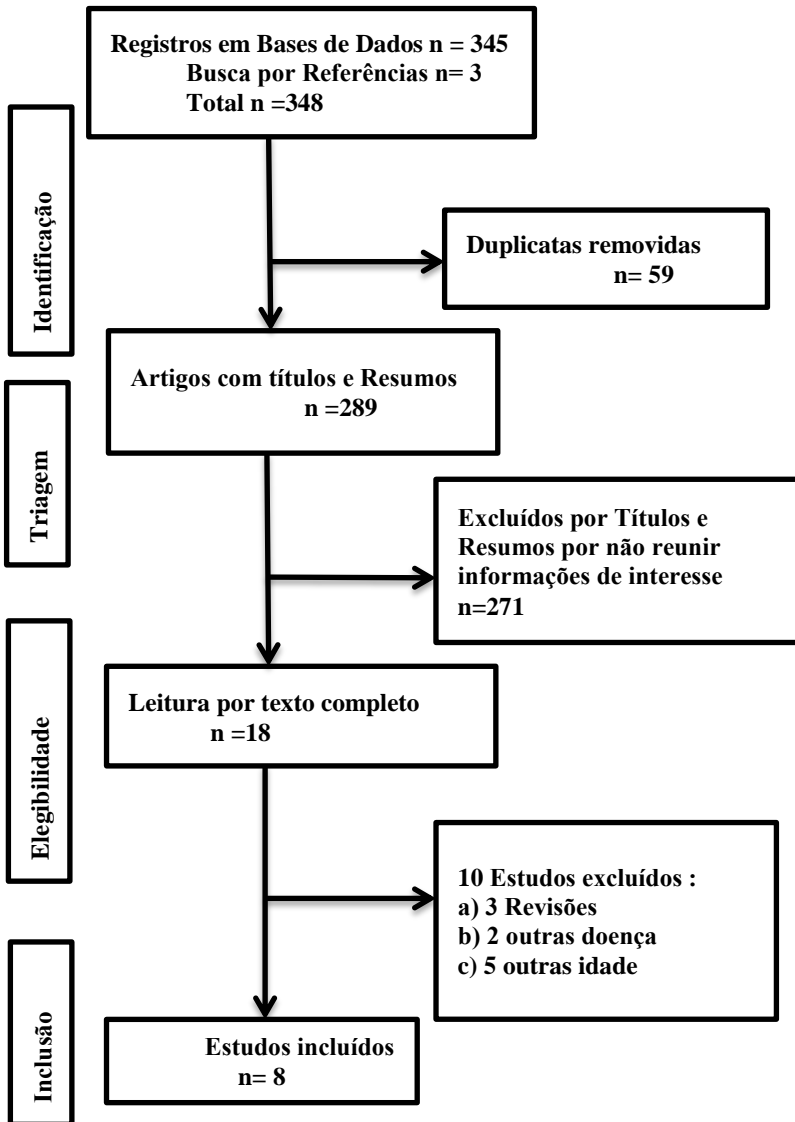
Após o levantamento em bases de dados foi feita triagem dos artigos com base os títulos e resumos para identificar artigos que abordaram assunto relacionado ao tema de interesse.

Para elegibilidade foram considerados artigos publicados até outubro de 2016. Como critério de inclusão foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em uma população de indivíduos com sobrepeso e obesidade, com uma amostra composta por indivíduos adultos (18- 60 anos), com desfechos de glicemia, insulina, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos, artigos publicados tanto na língua portuguesa como na língua inglesa.

Foram excluídos artigos que não reuniam informação de interesse, que avaliaram a suplementação de prebiótico ou simbiótico, sem comparador (controle), em outras populações, idade, desfechos e outro desenho metodológico.

A busca resultou no registro de 348 artigos, em seguida foram removidas as duplicatas, posteriormente foi feita a triagem através da leitura de títulos e resumos, e foram excluídos aqueles artigos que não reuniam informações de interesse. Posteriormente, foi feita a seleção de artigos potencialmente elegíveis, que culminou com a inclusão de 8 artigos, conforme é apresentado na figura 1.

Figura 1 Fluxograma dos estudos



No total foram incluídos oito estudos que avaliaram o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso e obesidade que avaliou os parâmetros metabólicos (BALCAZAR-MUNÔZ; MARTINEZ-ABUNDIS; GONZÁLEZ-ORTIZ, 2003, DE LUIS et al, 2010, DEWULF et al, 2013, GENTA et al., 2009; TOVAR et al., 2012, VULEVIC et al., 2013; ESLAMPARAST et al.,2013, MALAGUAMEIRA et al, 2012). Seis estudos utilizaram Prebiótico (BALCAZAR-MUNÔZ; MARTINEZ-ABUNDIS; GONZALEZ-ORTIZ, 2003, DE LUIS et al, 2010, DEWULF et al, 2013, GENTA et al., 2009; TOVAR et al., 2012, VULEVIC et al., 2013) e dois utilizaram simbiótico (ESLAMPARAST et al.,2014, MALAGUARNEIRA et al, 2012).

Quanto ao IMC variou de 27.3 ± 1 a $36,9 \pm 6$ respectivamente (De LUIS et al., 2010; MALAGUAMEIRA et al., 2012). Em nosso estudo incluímos indivíduos com obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$).

Quanto a idade variou entre 18 á 60 anos, demonstrando uma semelhança em relação a faixa etária da população do nosso estudo. Esta faixa etária pode ser elegível visto a microbiota destes indivíduos ainda é estável. Quanto a dose de prebiótico utilizada nos estudos variou de 0,4 g a 16 g (DEWULF et al, 2013, GENTA et al., 2009). Notou-se que com baixa dose apresenta diferença em alguns parâmetros, porém quanto foi utilizado uma dose maior não houve diferença significativa, provavelmente isso pode ser explicado pelo tipo de prebiótico utilizado. Em nosso estudo propomos suplementar com 12g fruto-oligossacarídeo com a finalidade de constatar se este tipo de prebiótico tem resposta positiva quanto aos parâmetros metabólicos propostos.

Em relação aos estudos que usaram simbiótico, a dose do probiótico variou de uma a sete cepas (*L. casei*; *L. rhamnosus*; *S. thermophilus*; *B. breve*; *L. acidophilus*; *B. longum*; *L. bulgaricus* 4×10^8 UFC), e a dose do prebiótico variou de 250mg a 2,5g de fruto-oligossacarídeo (ESLAMPARAST et al.,2013, MALAGUAMEIRA et al, 2012). A nossa dose é diferente dos dois estudos uma vez que o produto simbiótico está composto por quatro cepas (*Lactobacillus paracasei* LPC-37; *Lactobacillus rhamnosus* HN001; *Lactobacillus acidophilus* NCFM; *Bifidobacterium lactis* HN019, 1×10^9 UFC) e 12g de fruto-oligossacarídeo. Em relação ao tempo de suplementação com prebiótico ou simbiótico, variou de 28 a 196 dias. Em nosso estudo propomos suplementar durante 30 dias.

Evidência sugere que a suplementação de prebiótico ou simbiótico ajuda modular a microbiota intestinal resultando em efeitos

benéficos a saúde do hospedeiro nos parâmetros glicêmicos e lipídicos respectivamente. Resultados de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos estão apresentados na **tabela 1**.

Tabela 1 – Ensaios clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso ou obesidade com desfechos de insulina, glicemia em jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos.

Autor/Ano	País	Suplemento	População	Média IMC	Idade (Anos)	Sexo	Amostra (n)	Dose Intervenção (n)	Dose controle (n)	Duração Dias	Resultados Controle vs Intervenção
Balcázar-Munoz; Martínez-Abundis; González-Ortiz; 2003	Chile	Prebiótico	Obesidade com Dislipidemia	31,1±3	19-32	M	12	Inulina*7g (n=6)	Magnésia calcinada 7g (n=6)	28	↔ Glicemia ↔ Insulina ↔ CT ↔ LDL-c
De Luis et al 2010	Espanha	Prebiótico	Obesidade	36,9±6	>18	M/F	30	Biscoito com 3 g inulina (n=15)	Bolacha simples (n=15)	30	↓ LDL ↓ CT
Dewailf et al, 2013	Belgica	Prebiótico	Obesidade	35,6±4	18-65	F	30	Inulina, frutros e 50/50% mix-16 g (n=15)	Maltodextrina 16 g (n=15)	90	↔ Glicemia ↔ Insulina ↔ Colesterol total ↔ LDL-c ↔ HDL-c

Abreviações. LDL – Lipoproteína de baixa densidade. HDL – Lipoproteína de alta densidade. M – Masculino; F – Feminino; FOS – Fruto-oligossacarídeo; GOS – Galacto-oligossacarídeo; UFC – Unidades Formadoras de Colônia; *L.* – *Lactobacillus*; *B.* – *Bifidobacterium*; *S.* – *Streptococcus*; ↔ sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle após a suplementação; ↓ significativamente menor que o grupo controle após a suplementação; ↑ significativamente maior que o grupo controle após a suplementação.

Tabela 1 – Ensaios clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso ou obesidade com desfechos de insulina, glicemia em jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos (continuação).

Autor/Ano	País	Suplemento	População	Média IMC (Anos)	Idade (Anos)	Sexo	Amostra (n)	Dose intervenção (n)	Dose controle (n)	Duração	Resultados
										Dias	Diferença Intervenção vs controle
Genta et al., 2009	Argentina	Prebiótico	Obesidade com dislipidemia moderada	34±2	31-49	M/F	55	Xarope de batata	Xarope placebo	120	↔ Glicemia ↓ Insulina ↔ CT ↓ LDL ↔ HDL-c ↔ TG
								Yacon+, contendo 0,14 g de FOS/kg corporal (n=40)	sem FOS contendo (n=15)		
Tovar et al., 2012	México	Prebiótico	Obesidade	31,1±4	18-50	F	59	Imilina - 10 g (n=30)	Sem tratamento	90	↔ Glicemia ↔ CT ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ TG
Valeric et al., 2013	Reino Unido	Prebiótico	Obesidade com síndrome metabólica	35(±4)	18-65	M/F	45	GOS: 5,5 g (n=45)	Maltode xtrina	84	↓ Insulina de jejum ↔ Glicemia ↓ CT ↔ LDL-c
									5,5 g (n=45)		

Abreviações. CT- colesterol total, LDL – Lipoproteína de baixa densidade TG- Triglicerídeos. HDL – Lipoproteína de alta densidade. M – Masculino; F – Feminino; FOS – Fruto-oligossacarídeo; GOS – Galacto-oligossacarídeo; UFC – Unidades Formadoras de Colônia; L. – Lactobacillus; B. – Bifidobacterium; S. – Streptococcus; ↔ sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle após a suplementação; ↓ significativamente menor que o grupo controle após a suplementação; ↑ significativamente maior que o grupo controle após a suplementação.

Tabela 1 – Ensaios clínicos randomizados com intervenção de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com sobrepeso ou obesidade com desfechos de insulina, glicemia em jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos (continuação).

Autor/Ano	País	Suplemento	População	Média IMC	Idade (Anos)	Sexo	Amostra (n)	Dose intervenção (n)	Dose controle (n)	Duração Dias	Resultados
Estamparast et al., 2014	Iran	Simbiótico	Obesidade com doença hepática gordurosa não alcoólica	32±2,7	≥18	M/F	38	L. casei+	Maltodextrin	196	↓ Insulina
								L. rhamnosus + S. thermophilus + B. breve + L. acidophilus+	a 250mg (=19)	↓ Glicose	↓CT
Malagameria et al., 2012	Italia	Simbiótico	Sobrepeso com doença gordurosa do fígado	27,3±1	30-60	M/F	66	250mg (=19)	Placebo 2,5g de FOS (32)	168	↔Glicemia
								Bifidobacterium 2,5g	(34)	↔ Insulina	↔ HDL

Abreviações. CT- colesterol total, LDL – Lipoproteína de baixa densidade TG- Triglicerídeos. HDL – Lipoproteína de alta densidade. M – Masculino; F – Feminino; FOS – Fruto-oligossacarídeo; GOS – Galacto-oligossacarídeo; UFC – Unidades Formadoras de Colônia; L. – Lactobacillus; B. – Bifidobacterium; S. – Streptococcus; ↔ sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle após a suplementação; ↓ significativamente menor que o grupo controle após a suplementação; ↑ significativamente maior que o grupo controle após a suplementação.

Quanto á suplementação de prebiótico os seis estudos não demonstraram diminuição na glicemia (BALCAZAR-MUNÓZ; MARTÍNEZ-ABUNDIS; GONZÁLEZ-ORTIZ, 2003, DE LUIS et al, 2010, Dewulf et al, 2013, GENTA et al., 2009; TOVAR et al., 2012, VULEVIC et al., 2013). Isto pode ser explicado provavelmente devido os diferentes prebióticos utilizados. Em relação à insulina, dos seis estudos (BALCÁZAR-MUNÓZ; MARTINEZ-ABUNDIZ; GONZÁLEZ-ORTIZ, 2003, DE LUIS et al, 2010, DEWULF et al, 2013, GENTA et al., 2009; TOVAR et al., 2012, VULEVIC et al., 2013), somente dois estudos observaram diminuição na insulina de jejum (VULEVIC et al., 2013, GENTA et al., 2009). O prebiótico aumentar a sensibilidade à insulina, e melhorar a tolerância a glicose. Este efeito pode ser mediado pela microbiota intestinal, devido à interação dos metabolitos que são produzidos pela microbiota intestinal com o hospedeiro. Após a ingestão de prebiótico estes são fermentados pela microbiota intestinal resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como butirato, propionato, acetato que interagem com receptor específico como GPR41 resultando no aumento da expressão da GLP1 pelas células intestinais resultando no aumento da sensibilidade da insulina e melhorando a tolerância a glicose (CANI et al, 2011).

Quanto aos parâmetros lipídicos dos seis estudos, três estudos não observaram diferença significativa nos parâmetros lipídicos (BALCAZAR-MUNÓZ; MARTÍNEZ-ABUNDIS; GONZÁLEZ-ORTIZ, 2003; DEWULF et al, 2013, TOVAR et al., 2012). Outros estudos observaram diferenças significativas no colesterol total, LDL-c (De LUIS et al, 2010; GENTA et al,2009; VULEVIC et al, 2013). Os mecanismos envolvidos continuam sendo estudados, no entanto, têm sido propostos alguns mecanismos:

a) Assimilação e/ou incorporação do colesterol pelas bactérias intestinais - a microbiota assimila e/ou incorpora o colesterol á parede celular bacteriana tornando indisponível na parede intestinal, dificultando a sua absorção na corrente sanguínea resultando em uma diminuição das concentrações do colesterol sanguíneo (MANZONI;CAVALLINI;ROSSI, 2008).

b) Interação de certos metabolitos da microbiota com hospedeiro - os produtos resultantes da fermentação denominados de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato e propionato interagem com as células hepáticas resultando na inibição da síntese hepática do colesterol e aumentando a sua redistribuição resultando em

diminuição do colesterol no sangue (MANZONI;CAVALLINI;ROSSI, 2008).

Em relação à suplementação com simbiótico, Malaguarneira et al.(2012) não observaram diminuição na glicemia e insulina. Outro estudo observou diminuição na glicemia e insulina (ESLAMPARAST et al, 2013). Este efeito pode ser atribuído ao maior número de cepas e tipo de prebiótico que foi utilizado uma vez que a combinação de probiótico e prebiótico pode exercer um efeito sinérgico na modulação da microbiota intestinal e como consequência melhora nos parâmetros glicêmicos.

Quanto ao parâmetro lipídico, estudos observam redução no colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e aumento no HDL-c (ESLAMPARAST et al,2014; MALAGUARNEIRA et al, 2012). Na obesidade a melhora dos parâmetros lipídicos ajuda na redução de eventos cardiovasculares visto que, a obesidade pode levar alterações nas concentrações destes parâmetros. O aumento do HDL-c pode ser indicador importante para prevenção de eventos de natureza cardiovascular. Seu efeito protetor está centrado na captação do colesterol nos tecidos periféricos incluindo artérias para o fígado e este processo é denominado de transporte reverso do colesterol (WANG; PENG., 2011).

Por outro lado, a diminuição do LDL-c colesterol pode ser considerado como um indicativo importante, a quantidade LDL-c pequenas e densas pode estar associado com o risco aumentado de evento aterogênico, tendo em conta a função desta lipoproteína que esta centrada no transporte do colesterol do fígado aos tecidos periféricos (WANG;PENG.,2011).

Estratégias que visa modular a microbiota intestinal através de prebiótico ou simbiótico são importantes para melhorar tanto parâmetros glicêmicos quanto lipídicos. Ainda são poucos estudos que avaliaram a suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com obesidade, especialmente em indivíduos com obesidade mórbida (IMC> 40 kg/m²).

Diante disso justifica-se a realização do presente estudo, no sentido de buscar evidências quanto a suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com diagnóstico de obesidade mórbida.

3OBJETIVOS

3.1GERAL

Avaliar o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos glicêmicos e lipídicos em indivíduos adultos com diagnóstico de obesidade mórbida.

3.2ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar os parâmetros glicêmicos (Glicemia em jejum, hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR) nos grupos de estudo antes e após a suplementação.

- ✓ Avaliar os parâmetros lipídicos (Colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos) nos grupos em estudo, antes e após a suplementação.

- ✓ Avaliar o índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC) grupos de estudo antes e após a suplementação.

4MÉTODOS

4.1DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo cego, realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis, SC, foram avaliados indivíduos adultos com diagnóstico de obesidade mórbida, o espaço físico foi o ambulatório de Nutrição e Cirurgia Bariátrica do HU-UFSC.

O estudo foi registrado na plataforma de registro Brasileiro de Ensaio clínico, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, sob o número 1.340.253.

4.2POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo foi representada por todos os indivíduos que frequentaram o ambulatório de Nutrição e Cirurgia Bariátrica do HU-UFSC. A amostra foi composta por indivíduos adultos com diagnóstico de obesidade mórbida, virgens de tratamento visto que não receberam orientações por profissionais em relação ao tratamento da obesidade.

O método de amostragem foi não probabilístico por conveniência e saturação temporal, atendendo ao número de pacientes que frequentam o ambulatório de nutrição obesidade e cirurgia bariátrica. A coleta de dados decorreu no período de fevereiro de 2016 a março de 2017.

Quanto aos critérios de inclusão: indivíduos adultos de ambos os sexos com idade de 18 a 60 anos, com IMC ≥ 40 kg/m². E critérios de exclusão: Indivíduos com doenças gastrointestinais prévias como câncer e doença inflamatória intestinal; intolerância e/ou alergia alimentar (intolerância a lactose e doença celíaca); dependência alcoólica ou a outra droga ilícita; uso de fármacos anti-inflamatórios, antibióticos ou imunossuppressores; uso regular de laxante; analgésico opióides; anticolinérgicos; antiespasmódicos; antidepressivos e inibidores de apetite, uso prévio de prebiótico, probiótico ou simbiótico; uso de dieta para perda de peso, nos últimos três meses; grávidas ou lactantes; em seguimento de dieta vegetariana e fumante.

É importante salientar que foi necessário observar a não inclusão de indivíduos que seguem dietas específicas, apresentam intolerância e/ou alergias alimentares, que utilizam fármacos que pode causar distúrbios gastrointestinais e alterar a microbiota e, a motilidade gastrointestinal, sistema imunológico para evitar fatores de confusão ou modificadores de efeito.

Todos participantes receberam as mesmas informações e esclarecimentos sobre o tratamento não farmacológico relacionado à perda de peso. Além disso, durante o período de suplementação os indivíduos foram orientados a evitar: praticar atividades físicas intensas; consumir bebidas alcoólicas e alimentos enriquecidos com prebióticos, probióticos ou simbióticos (Apêndice E).

Os pesquisadores e colaboradores realizaram a triagem aos indivíduos que apareceram em sua primeira consulta no ambulatório de Nutrição e Cirurgia Bariátrica no HU-UFSC. Os indivíduos considerados aptos para a pesquisa foram convidados a participar da pesquisa. Para os que aceitaram o convite foi lido e esclarecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que foi assinado pelos participantes (Apêndice A).

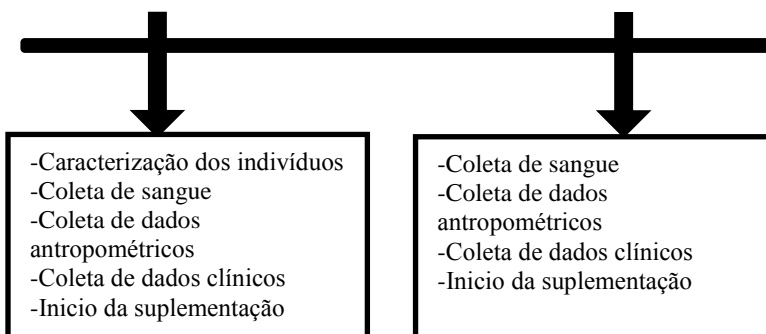
4.3 PROTOCOLOS DO ESTUDO

4.3.1 Momentos do estudo

O estudo consistiu de dois momentos experimentais: M0-momento da primeira consulta ambulatorial, e início da suplementação com placebo, prebiótico ou simbiótico; M1-momento após trinta dias da primeira consulta ambulatorial e o término da suplementação com placebo, prebiótico ou simbióticos ou placebo conforme mostra a figura. (Figura 2).

Nos momentos distintos foi realizada a caracterização dos indivíduos (Apêndice B), a coleta de sangue para avaliação bioquímica, avaliação antropométrica (Apêndice C) e a coleta de dados Clínicos (Apêndice D).

Fig 2 - Fluxograma dos momentos experimentais do estudo



Os participantes do estudo foram distribuídos em três grupos: G1-grupo controle que recebeu placebo, G2-grupo que recebeu prebiótico e G3-Grupo que recebeu simbiótico.

Os pesquisadores e colaboradores mantiveram contato presencial com os indivíduos em análise (quando eles se dirigiam ao HU/UFSC), ou por via telefônica uma vez por semana visando o registro da adesão ao tratamento. Para melhor controle da adesão ao tratamento todos participantes receberam uma folha de registro dos suplementos com as devidas orientações, para anotarem diariamente a quantidade de suplementos ingeridos durante os momentos do estudo, e o no termino da suplementação foram orientados a comparecer com a folha de registro dos suplementos ingeridos para comprovar a ingestão dos mesmos.

4.3.2 Randomização e Cegamento

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente nos grupos de tratamento através de uma lista de randomização gerada pelo computador pelo programa Research Randomizer® (www.randomizer.org), considerando em blocos permutados de forma aleatória, com três pacientes cada. Todos pacientes foram designados ao grupo tratamento de acordo com o número de randomização.

Os participantes do estudo foram cegados, em relação à distribuição e consumo dos suplementos. A ocultação da alocação foi feita por um pesquisador independente ao estudo, os suplementos e placebo foram embalados pelo fornecedor com os códigos de randomização, sendo idênticos na aparência física, sabor e cor. Os

códigos de identificação dos suplementos foi somente revelado após a análise estatística dos dados.

4.3.3 Caracterização dos suplementos

Os suplementos prebiótico (FiberFOS®), simbiótico (Simbioflora®) e Maltodextrina, apresentam as seguintes composições e informações nutricionais:

Quadro 3- Informação da composição do Prebiótico (FiberFOS®)

FIBERFOS®-2 sachês	
Composição	Quantidade
Fruto-oligossacarídeo	12 gramas

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0006

Fonte: Invitus, 2015a

Quadro 4- Informações Nutricionais do Prebiótico (FiberFOS®)

Porção de 12 g de FiberFOS®-2 sachês		
	Quantidade por porção	VD*
Valor energético	19 kcal ou 40 kj	1%
Carboidratos	0.6g	0.2%
Proteínas	0g	0%
Gorduras totais	0g	0%
Gorduras saturadas	0g	0%
Gorduras trans	0g	0%
Fibra alimentar (Fruto-oligossacarídeo)	11g	44%
Sódio	0 mg	0%
*% valores diários com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kj. Seus valores diários podem ser maiores ou menos em dependência de suas necessidades energéticas.		

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0006

Fonte Invitus, 2015a

Quadro 5-Informação da composição (Simbioflora®)

Composição	Quantidade
<i>Lactobacillus Paracasei LPC-37</i>	2x10 ⁹ UFC
<i>Lactobacillus Rhamnosus HN001</i>	2x10 ⁹ UFC
<i>Lactobacillus Acidophilus NCFM</i>	2x10 ⁹ UFC
<i>Bifidobacterium Lactis HN019</i>	2 x10 ⁹ UFC
Fruto-oligossacarídeo	11g

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0006

Fonte Invitus, 2015b

Quadro 6 - Informações Nutricionais do simbiótico (SimbiofloraFos®)

Porção de 12g de Simbioflora -2 sachês		
	Quantidade por porção	*VD
Valor Energético	19 kcal ou 40 kj	1%
Carboidratos	0,6 g	0,2%
Proteínas	0 g	0%
Gorduras totais	0 g	0%
Gorduras saturadas	0g	0%
Gorduras trans.	0 g	0%
Fibra Alimentar (fruto-oligossacarídeo)	11 g	44%
Sódio	0 mg	0%
*% Valores diários com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kj. Os valores diários podem ser maiores ou menos em dependência das necessidades energéticas.		

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0006

Fonte Invitus, 2015b

Quadro 7- Informação da composição do Placebo

Maltodextrina-2 sachês	
Composição	Quantidade
Maltodextrina	12 gramas

Quadro 8- Informações Nutricionais do Placebo

Porção de 12g Maltodextrina- 2 sachês		
	Quantidade por porção	VD*
Valor energético	48 kcal	2,4%
Carboidratos	12g	4 %
Proteínas	0g	0%
Gorduras totais	0g	0%
Gorduras saturadas	0g	0%
Gorduras trans	0g	0%
Sódio	0 mg	0%
*% valores diários com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kj. Seus valores diários podem ser maiores ou menos em dependência de suas necessidades energéticas.		

Os indivíduos foram orientados a consumir dois sachês diariamente (12g), em dois momentos distintos: um sachê (6g) em jejum e um sachê (6g) no intervalo das refeições. Os indivíduos foram orientados consumir os suplementos durante 30 dias. Cada sachê foi diluído em 100 mL de água em temperatura ambiente até completar a diluição.

Os suplementos utilizados no presente estudo foram doados pela empresa Invitus Farma nutrição, sem conflito de interesse com os pesquisadores. Estes suplementos estão registrados na Agência Nacional de vigilância Sanitária na categoria de alimentos com alegação de propriedades funcionais (BRASIL., 2012, 2013 a).

No presente estudo os pacientes foram suplementados com 12g de fruto-oligossacarídeo. Esta dose foi baseada em uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu ensaios clínicos randomizados que avaliaram a suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com excesso de peso e obesidade, onde observou que estudos que utilizaram prebiótico em indivíduos com obesidade a dose de prebiótico variou de 0,14g de a 16g. Em nosso estudo a dose utilizada foi 12 g/ dia, com intuito de observar resposta positiva nos parâmetros metabólicos que serão avaliados em indivíduos com obesidade (BESERRA et al, 2015).

4.3.4 Desfechos

No presente estudo consideramos como desfechos primários os parâmetros glicêmicos (Glicemia em jejum, Hemoglobina glicada, HOMA-IR, Insulina) e lipídicos (HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG). Os parâmetros antropométricos tais como IMC e circunferência da cintura foram considerados como desfechos secundários.

4.3.5 Critérios de descontinuação do estudo

Foram descontinuados do estudo os que foram acometidos por uma doença infecciosa, submetidos a um tratamento com antibióticos, que permaneceram dois ou mais dias sem ingerirem os suplementos, e os que no momento final do estudo não apareceram para a coleta de sangue.

4.3.6 Caracterização dos indivíduos

Os participantes do estudo foram caracterizados de acordo com os dados de identificação: nome completo, sexo, data de nascimento, endereço residencial, telefone, e-mail, intervenção cirúrgica anterior no trato gastrointestinal, consumo de bebidas alcoólicas, número de randomização, data de início e término da suplementação, quantidade de suplementos ingeridos, número de prontuário, consistência e formato das fezes, estas informações foram coletadas diretamente do paciente e/ou no prontuário do paciente no HU/UFSC (Apêndice B) e a consistência e formato das fezes foi avaliada através da escala de Bristol (Apêndice F).

4.3.7 Coleta e preparo do material Biológico

Foi coletado 20 ml de sangue venoso periférico em cada momento do estudo (totalizando 40mL nos dois momentos) por um profissional capacitado de acordo com a técnica padronizada (WHO., 2010) na região cubital do antebraço, utilizando tubos contendo heparina (sistema de Vacutainer® BD Biosciences-Abingdon,UK), EDTA (sistema de vacutainer® BD Biosciences-Abingdon,UK) ou gel separador (sistema Vacutainer® BD Biosciences-Abingdon,UK).

O sangue foi deixado em repouso por 30 minutos até completar a coagulação e posteriormente foi centrifugado por um período de 10 a 15 minutos a 4700-5100 rpm para separação do soro.

Todos os parâmetros avaliados no presente estudo fazem parte do protocolo de assistência aos indivíduos no ambulatório de Nutrição e Cirurgia Bariátrica bem como ambulatório de Endocrinologia do HU/UFSC; assim alguns dados de identificação foram coletados no prontuário e os dados bioquímicos foram determinados através de

análises laboratórias. Os profissionais que efetuaram a coleta de sangue foram cegados

4.3.7.1 Determinação da Glicemia de jejum

A glicemia em jejum foi determinada pelo método enzimático, de acordo as instruções do fabricante (Dimension RxL Max®-Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark,DE,U.S.A). Utilizando como valor de referência < 100 mg/dL.

4.3.7.2 Determinação da Hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada (HbA1c) foi determinada pelo método de cromatografia de troca iônica, utilizando o equipamento D-10 hemoglobin A1c da BIO-RAD® (Bio-Rad laboratories, Berkeley, CA,USA). Utilizando como valores de referência de 4,3 a 6,1 % percentual.

4.3.7.3 Determinação da insulina

A insulina foi determinada pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, utilizando o Kit Immulite 2000 systems® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE,U.S.A). Utilizado como valor de referência de 3 a 25 mU/L.

4.3.7.4 Determinação do HOMA-IR

Para determinação do índice de resistência á insulina (HOMA-IR), foi utilizado os valores da glicemia em jejum e os valores da insulina em jejum (Geloneze et al.,2006). Usando a seguinte equação: $HOMA-IR = \text{Glicemia em Jejum} \times \text{Insulina de jejum} / 22,5$; os Utilizando como valores de referência de $\leq 3,40\%$.

4.3.7.5 Determinação do Colesterol, fracção do LDL, Triglicerídeos e HDL-c.

O colesterol total, HDL-c e triglicerídeos séricos foi determinados pelo método enzimático colorimétrico de acordo com as instruções do fabricante (Dimension RxL Max® -Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE,U.S.A). Para o colesterol total foi utilizado como valor de referência <200 mg/dL, em relação aos triglicerídeos foi utilizado como valores de referência <150 mg/dL, para o HDL foi utilizado como valores de referência > 60 mg/dL. Quanto, ao LDL-c foi determinado através da equação de Friedewald ($LDL-c = \text{Colesterol total} - \text{HDL-c} - \text{triglicerídeos}/5$),(FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). Utilizado como valor de referência < 130 mg/dL.

4.3.7.6 Avaliação dos parâmetros antropométricos

Para avaliação do estado nutricional foram realizadas medições antropométricas do peso e altura pelos pesquisadores, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (WHO., 1995) e a circunferência da cintura, seguindo as técnicas da OMS (WHO., 2008).

O peso foi aferido utilizando uma balança eletrônica (Welmy®, Santa Barbara do Oeste de SP), com a capacidade de 300kg e com precisão de 50g. Os indivíduos foram pesados com o mínimo de indumentária possível, descalços, na posição ereta no centro da plataforma da balança e com os braços soltos ao longo do tronco (WHO., 1995).

A estatura foi medida por um estadiometro acoplado à plataforma com capacidade de 2.0 m e precisão de 1.0 cm. A estatura dos participantes foi aferida com indivíduo descalço ou com meias finas usando poucas roupas de modo que o posicionamento do corpo pudesse ser visto. Os indivíduos participantes foram colocados sobre uma superfície plana, com o peso distribuído uniformemente em ambos os pés em posição ereta, braços pendentes ao lado do corpo, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a escala de medida. A posição foi orientada de modo que a linha de visão permanecesse perpendicular ao corpo e em paralelo ao solo. Os indivíduos foram orientados a inspirar profundamente e manter-se numa posição totalmente ereta. A referência para a mensuração foi o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (WHO, 1995). O Valor do IMC foi obtido através da divisão do peso em (Kg) pela altura (m) ao quadrado, os valores foram expressos em (Kg/m²).

Para avaliar circunferência da cintura (CC) foi utilizada uma fita métrica inextensível com a precisão de 0,1 cm. Para verificação da circunferência da cintura foi colocado em plano horizontal ao nível do ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca, o indivíduo foi orientado a permanecer em pé, ereto, com os pés juntos, braços estendidos ao lado do corpo.

peso uniformemente distribuído usando o mínimo de indumentária, e as medidas foram aferidas no final de uma aspiração normal, cada medição foi repetida duas vezes; e quando houve diferença nas medidas em 1 cm, a média foi calculada. Quando a diferença entre as duas medidas excedeu a 1 fez-se a repetição das medições (WHO, 2008).

4.4 TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados foram registrados em dupla entrada através de um banco de dados no Programa Microsoft Excel 2010® e analisados no programa STATA® na versão 11. As variáveis contínuas foram apresentadas por média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas por porcentagem. Para normalidade dos dados foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Para a comparação entre os grupos (placebo, prebiótico e simbiótico) foi aplicado Teste ANOVA para os dados paramétricos para as variáveis que apresentavam distribuição normal ou Kruskal-Wallis para dados que não apresentavam distribuição normal. Para a avaliação intra-grupo foi aplicado o teste T pareado para os dados paramétricos e o teste Wilcoxon para dados não paramétricos. Para todo teste foi adotado um intervalo de confiança de 95% e nível de significância de $P < 0.05$.

5. RESULTADOS

Em cumprimento as normas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), o capítulo “Resultados” deve-se apresentar o artigo que será enviado para publicação. Assim, o artigo que segue, cumpre as normas do periódico que o mesmo será encaminhado. O periódico é **Journal of Funtional Foods**, Qualis A1

5.1 MANUSCRITO

Título: efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos em indivíduos com obesidade mórbida: Um ensaio clínico randomizado, triplo cego, placebo controlado

Título (Inglês): Effect of prebiotic or symbiotic supplementation on metabolic parameters in morbidly obese subjects: A randomized, triple blind, placebo controlled trial

Palavras chaves: Obesidade mórbida. Parâmetros glicêmicos. Parâmetros lipídicos Prebiótico. Simbiótico

Conflito de Interesse: Nenhum conflito a declarar

Resumo:

Poucos estudos tem avaliado o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico na obesidade mórbida. O estudo avaliou o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos em indivíduos com obesidade mórbida. 12 participantes do estudo consumiram (12 g/dia de Maltodextrina, fructo-oligossacarídeo e simbiótico) durante 30 dias. Ao final do estudo observamos redução do peso ($p = 0,027$), IMC ($p = 0,014$), CC ($p = 0,001$) no G2. Quanto, aos parâmetros lipídicos se observou diferença de média intra-grupo quanto ao colesterol total (G2= 27,8mg/dL e G3=37,7mg/dL) a fração LDL-c (G2= 19,6mg/dL e G3=34,7mg/dL) e triglicerídeos (G2= 21,0mg/dL e G3= 28,0mg/dL). Não houve diferença em relação aos parâmetros glicêmicos. Em conclusão, o FOS reduziu o peso corporal, IMC e circunferência da cintura; com redução, nas diferenças de médias do perfil lipídico quando suplementado com prebiótico e simbiótico. Não houve diferença quanto ao perfil glicêmico. Mais estudos são necessários com tamanho amostral maior.

Palavras chaves: Obesidade mórbida. Parâmetros glicêmicos. Parâmetros lipídicos Prebiótico. Simbiótico

1 Introdução

A obesidade representa um sério problema de saúde pública (TCHERNOF & DESPRES.,2013) tanto em países desenvolvidos quanto em países em via de desenvolvimento. As comorbidades como dislipidemias, diabetes mellitus do tipo 2 e doenças cardiovasculares surgem em decorrência dos excesso de peso (Wang & Peng., 2011). Sua etiologia é complexa e multifatorial que inclui fatores ambientais, genéticos e neuroendócrinos (Kahn; Hull & Utzschneider., 2006; Million et al., 2012). O mecanismo envolve desequilíbrio no balanço energético caracterizado por maior ingestão energética e diminuição no gasto energético (Zang et al.,2014,Francisqueti; Do Nascimento & Corrêia., 2015).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2014 mais de 1.9 milhões de adultos estavam com excesso de peso, destes 600 milhões pessoas com obesidade, projeções para 2025 são ainda alarmantes com aproximadamente 700 milhões de pessoas podem estar obesas se não forem tomadas medidas preventivas e/ou terapêuticas (WHO., 2016) . Nos estados Unidos da América estima-se que aproximadamente 70,6% da população adulta esta com excesso de peso destes 37,9% esta com obesidade (CDC.,2016). No Brasil resultados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) que foi realizada no período de 2008 á 2009, revelam que 51% da população apresenta-se com excesso de peso, sendo que 12% com obesidade, com base nestes resultados a taxa de sobrepeso e obesidade é baixa comparado aos Estados Unidos da América, porém constitui ainda uma preocupação no Brasil (Brasil., 2008-2009).

Evidências recentes sugere associação entre microbiota intestinal com a obesidade. O estudo avaliou a composição da microbiota entre ratos magros selvagens e ratos obesos, os resultados demonstraram que os ratos obesos apresentaram uma maior proporção de *Firmicutes/Bacteriodes* (Ley et al., 2005). Posteriormente, foi observado em humanos sugerindo diferença na composição entre indivíduos não obesos e obesos, quando foram submetidos a uma dieta hipocalórica a microbiota voltou ao seu estado normal (Ley,Turnburg,Klein, & Gordon.,2006)

Dentre outros fatores, o desequilíbrio na microbiota intestinal contribui no aparecimento da obesidade e outras comorbidades tais como; resistência insulina, diabetes do tipo 2, dislipidemia (Dibaise; Frank & Marthus., 2012). Dentre os mecanismos, o LPS que é componente da parede celular das bactérias gram-negativas. Quando há

um excesso no consumo de dietas altas em gorduras e baixa em fibras, pode alterar a microbiota intestinal diminuindo a quantidade de bactérias gram-positivas, e um aumento de bactérias gram-negativas, este processo promove o aumento do LPS, que é um componente da parede celular das bactérias gram-negativas, além disso, o desequilíbrio na microbiota altera a função de barreira intestinal, aumentando a permeabilidade intestinal, o que permite uma excessiva absorção do LPS pelos capilares intestinais resultando um quadro de endotoxemia metabólica que promove a inflamação de baixo grau que contribui para resistência á insulina, dislipidemia e Diabetes mellitus do tipo 2 (Cani & Delzenne., 2009). A microbiota pode ser modulada através de ingredientes alimentares não digeríveis (Prebiótico) que estimulam seletivamente atividade e/ou crescimento de um número limitado de bactérias, por conseguinte confere benefícios a saúde do hospedeiro (Gibson & Roberfroid., 1995). Simbiótico é a combinação de carboidrato não digerível (prebiótico) e uma cultura viva não patogênica (probiótico) exercendo efeito sinérgico resultando, também, em benefícios a saúde do hospedeiro (Roberfroid., et al, 2010), tais como: os prebióticos - diminuição nas concentrações de insulina (Vulevic, Juric, Tzortzis & Gibson., 2014, Genta et al., 2009), diminuição do colesterol total e da fração LDL-c (De Luís et al., 2010; Genta et al.,2009; Vulevic, Juric, Tzortzis & Gibson., 2013); e os simbióticos - na diminuição da glicemia de jejum (Eslamparast.,et al,2014), diminuição do colesterol total e fração LDL-c (Malaguarneira et al, 2012), e aumento da fração HDL-c (Eslamparast, et al., 2014).

Portanto, ainda existem poucos estudos que avaliam o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com obesidade mórbida, justificando a necessidade da realização de novos estudos. Nesse sentido, o objetivo desse estudo é avaliar o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos em indivíduos com obesidade mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²).

2. Material e Métodos

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado triplo cego, placebo controlado, realizado no período de fevereiro de 2016 á março de 2017, no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de são Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis, Santa Catarina - Brasil. Os indivíduos considerados aptos para a

pesquisa foram convidados a participar da mesma e ao aceitarem assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme a declaração Médica Mundial de Helsinki (WMA.,2013). O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), sob o número 1.340.253 e cadastrado na plataforma de ensaios clínicos sob o número NCT02660333 (Clinical Trial.gov).

2.2 *Definição dos participantes*

A amostra foi composta por (n=12) indivíduos adultos com diagnóstico de obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Quanto aos critérios de inclusão: indivíduos adultos (19 - 60 anos) de ambos os sexos, $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$. E os critérios de exclusão: indivíduos com doenças gastrointestinais prévias, como câncer e doença inflamatória intestinal; intolerância e/ou alergia alimentar (intolerância a lactose e doença celíaca); dependência alcoólica ou outra droga ilícita; uso de fármacos anti-inflamatórios, antibióticos ou imunossupressores; uso regular de laxante; analgésico opióides; anticolinérgicos; antiespasmódicos; antidepressivos e inibidores de apetite, uso prévio de prebiótico, probiótico ou simbiótico; uso de dieta para perda de peso nos últimos três meses; grávidas ou lactantes; em seguimento de dieta vegetariano e fumante.

Todos participantes receberam as mesmas informações e esclarecimentos sobre o tratamento não farmacológico relacionado à perda de peso, e durante o período de suplementação os indivíduos foram orientados a evitar: praticas de atividades físicas intensas; consumir bebidas alcoólicas e alimentos enriquecidos com prebióticos, probióticos ou simbióticos.

2.3 *Randomização e Intervenção*

Os participantes do estudo foram distribuídos aleatoriamente em três grupos através de uma lista de randomização gerada pelo computador com três pacientes cada. O grupo G1 recebeu placebo, G2 recebeu prebiótico e G3 recebeu simbiótico. Para melhor controle da adesão ao tratamento todos participantes receberam uma folha de registro dos suplementos com as devidas orientações, para anotarem diariamente a quantidade de suplementos ingeridos durante os momentos do estudo, e entregaram no termino da suplementação.

Todos participantes do estudo paciente, pesquisadores, equipe de laboratório foram cegados em relação à distribuição e consumo dos

suplementos. A ocultação da alocação foi feita por um pesquisador independente ao estudo, os suplementos e placebo foram embalados pelo fornecedor em pacotes opacos, com os códigos de randomização, sendo idênticos na aparência física, sabor e cor. O código de identificação dos suplementos foi somente revelado após a análise estatística. Os indivíduos do grupo placebo consumiram 12 g/dia de maltodextrina®, os indivíduos do grupo prebiótico receberam 12 g/dia de fructo-oligossacarídeo-FOS (Invitus® Farmacoquímica-Brasil), e os do grupo simbiótico consumiram 12g/dia FOS-Fruto-oligossacarídeo+ *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 2×10^9 CFU), (Invictus® Farmacoquímica, Brasil). Os indivíduos foram orientados a diluir os suplementos em 100 mL de água em temperatura ambiente. Os suplementos foram doados pela Invitus farmacoquímica sem conflito de interesse.

2.4 Momentos do estudo

O estudo consistiu de dois momentos experimentais: M0 (momento basal) e M1 (Trinta dias de suplementação). Durante os momentos foram realizadas: a caracterização dos indivíduos, coleta de sangue, dados clínicos e avaliação antropométrica. Os participantes do estudo foram distribuídos aleatoriamente em três grupos através de uma lista de randomização gerada pelo computador com três pacientes cada. O grupo G1 recebeu placebo, G2 recebeu prebiótico e G3 recebeu simbiótico.

No início do estudo foi feita a coleta de dados clínico e sócio demográficos: nome completo, sexo, data de nascimento, endereço residencial, telefone, e-mail, intervenção cirúrgica anterior no trato gastrointestinal, consumo de bebidas alcoólicas, número de randomização, data do início e término da suplementação, quantidade de suplementos ingeridos e número de prontuário e consistência e formato das fezes, estas informações foram coletadas diretamente do paciente e/ou no prontuário do paciente no HU/UFSC e a consistência e formato das fezes foi avaliada através escala de Bristol – (Apêndice F).

2.4.1 Coleta e preparo do material biológico

Em cada momento do estudo foi coletado 20 ml de sangue venoso periférico por um profissional capacitado de acordo com a técnica padronizada (WHO., 2010). O sangue foi armazenado em um tubo com heparina (sistema de Vacutainer® BD Biosciences-

Abingdon,UK), EDTA (sistema de vacutainer® BD Biosciences-Abingdon,UK) ou gel separador (sistema Vacutainer® BD Biosciences-Abingdon,UK). O sangue foi deixado em repouso por 30 minutos até completar a coagulação e posteriormente foi centrifugado por um período de 10 a 15 minutos a 4700-5100 rpm para separação do soro. A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático (Dimension RxL Max® -Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark,DE,U.S.A), utilizando como valor de referência <100mg/dL.A hemoglobina glicada foi determinada pelo método de cromatografia de troca iônica utilizando o equipamento D-10 hemoglobin A1c da BIO-RAD® (Bio-Rad laboratories, Berkeley, CA, USA). Utilizando como valor de referência de 4,3 a 6,1%. A insulina foi determinada pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, utilizando o Kit Immulite 2000 systems® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE,U.S.A). Utilizando com valor de referência de 3 a 25 um/dL. O índice de Resistencia (HOMA-IR) foi calculado utilizando os valores glicemia em jejum e os valores da insulina em jejum, usando a seguinte equação: $HOMA-IR = \frac{Glicemia\ em\ Jejum \times Insulina\ de\ jejum}{22,5}$; utilizando como valor de referência $\leq 3,40$ (Geloneze, Reppeto, Gelonze & Tambascia.,2006).O colesterol total, HDL-c, Triglicerídeos séricos foram determinados pelo método enzimático colorimétrico de acordo com as instruções do fabricante (Dimension RxL Max® -Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE,U.S.A). Utilizando como valores de referência para o colesterol total (<200mg/dL), triglicerídeos (<150 mg/dL), HDL-c (>60mg/dL). O LDL-c foi calculado através da equação de Friedewald ($LDL-c = Colesterol\ total - HDL-c - \frac{triglicerídeos}{5}$), (Friedewald; Levy & Fredrickson., 1972). Utilizando como valor de referência (<100mg/dL). O peso foi aferido utilizando uma balança eletrônica (Welmy®, Santa Barbara do Oeste de SP), com a capacidade de 300 kg e com precisão de 50 g, segundo recomendações da OMS (WHO., 1995); a altura através de um estadiômetro acoplado á plataforma com capacidade de 2.0 m e precisão de 1.0 cm (WHO., 1995); e para o cálculo do IMC a relação do valor do peso em (Kg) com altura (m) ao quadrado, com valores expressos em Kg/m^2 . Para determinação da Circunferência da cintura (CC) foi utilizada uma fita métrica inextensível com a precisão de 0,1 cm, tomando como referência o ponto médio entre a ultima constela e a crista ilíaca (WHO., 2008).

2.5 Desfechos

No presente estudo alteração nos parâmetros glicêmicos e lipídicos foram considerados como desfechos primários. Os parâmetros antropométricos foram considerados como desfechos secundários. Os indivíduos que foram acometidos por uma doença infecciosa, tratamento com antibiótico, os que permaneceram dois ou mais dias sem a ingestão de suplementos e no fim da suplementação não apareceram para coleta de sangue foram descontinuados da pesquisa.

2.6 Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram apresentadas por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas por porcentagem. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para avaliar a normalidade dos dados. O teste ANOVA foi utilizado para comparação entre os grupos (placebo, prebiótico e simbiótico) para dados que apresentaram distribuição normal e/ou variância homogêneas e os dados não simétricos foi aplicado o teste não paramétrico Kruskal-wallis. Para observar diferenças intra-grupo foi aplicado o teste T pareado ou Teste de Wilcoxon. Foi adotado um intervalo de confiança de 95% e nível de significância de $P < 0.05$. Todas as análises foram desenvolvidas no programa STATA® versão 11 (StataCorp, Texas, EUA).

3 Resultados

Trinta e três indivíduos com obesidade mórbida foram avaliados no período de Fevereiro de 2016 a Março de 2017. Destes, 16 indivíduos não foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, ou não aceitaram participar da pesquisa. Assim, 17 indivíduos foram distribuídos aleatoriamente para os três grupos de tratamento (placebo, prebiótico e simbiótico). Ao longo do estudo, cinco indivíduos foram descontinuados ou desistiram do estudo. Ao final, foram incluídos para análise 12 indivíduos (G1 = 04; G2 = 05 e G3 = 03) (Figura 1). Em relação à segurança dos suplementos a maioria dos participantes teve uma boa tolerância, não apresentaram efeitos adversos que os levasse a desistência ou ser descontinuado da pesquisa.

Características demográficas e clínicas estão apresentadas na Tabela 1. Quando os grupos do estudo foram comparados no momento basal não apresentaram diferenças quanto a idade, peso, índice de massa

corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC). Quanto ao sexo, 83% eram do sexo feminino. Em relação aos medicamentos utilizados, a maioria dos participantes utilizava pelo menos mais de um medicamento, bem como comorbidades associada à obesidade. Em relação aos parâmetros cardiometabólicos, a maioria dos participantes apresentava alteração quanto aos parâmetros glicêmicos, bem como nos parâmetros lipídicos no início do estudo.(Tabela 1)

Em relação aos parâmetros antropométricos não houve diferença estatística entre os grupos (G1, G2 e G3) nos momentos do estudo. Na análise intra-grupo houve diferença estatística entre os momentos M0 e M1 quanto ao peso ($p = 0,027$), IMC ($p = 0,014$) e circunferência da cintura ($p = 0,001$) no grupo G2 (Tabela 2).

Quanto aos parâmetros lipídicos não houve diferença estatisticamente entre grupos nos momentos do estudo (Tabela 2). Muito embora, quando calculado a diferença das médias entre os momentos (Δ Média = M1 - M0) intra-grupos, observa-se que houve redução quanto ao colesterol total (G1 = 10 mg/dL; G2 = 27,8; G3 = 37,7), a fração LDL-c (G1= 11 mg/dL; G2 = 19,6 mg/dL e G3 = 34,7) e triglicerídeos (G2 = 21,0 mg/dL e G3 = 28,0 mg/dL). No grupo G1 houve aumento dos triglicerídeos de 1,5 mg/dL. A fração HDL-c quando calculado a diferença das médias observou-se uma diminuição (G1 = 5,0 mg/dL; G2 = 5,6 mg/dL; G3 = 2,3 mg/dL); com significância estatística quando foi feita a avaliação intra-grupo em relação ao momentos (M0 e M1) apresentando redução ($p = 0,009$).

Quanto aos parâmetros glicêmicos não houve diferença estatística entre os grupos nos momentos do estudo (Tabela 2). Muito embora, quando calculado a diferença das médias entre os momentos (Δ Média = M1 - M0) intra-grupo observa-se que houve redução quanto a hemoglobina glicada (G1= 0,4mg/dL; G3 =0,3mg/dL), HOMA-IR (G3 = 0,7). No entanto, aumentou a hemoglobina glicada (G2 = 0,2mg/dL), a glicemia em jejum (G1 = -1,5mg/L; G2= 11mg/dL;G3= 5mg/dL), HOMA-IR (G1 = - 0,8 mg/dL; G2 = 2,5mg/dL) e insulina (G1= - 8,8mg/dL;G2 =3,2md/dL; G3= 2,3mg/dL), com significância no G2 ($p =0,0412$).

4. Discussão

Poucos ensaios clínicos têm avaliado o efeito de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros glicêmicos e lipídicos em indivíduos com obesidade mórbida. Nosso estudo observou que a suplementação de FOS durante 30 dias diminui, com diferença estatística, em relação ao

peso, IMC e Circunferência da cintura, Comportamento diferente foi observado quanto aos parâmetros lipídicos e glicêmicos nos grupos entre os momentos do estudo. Vale ressaltar, que as diferenças das médias intra-grupo, em número absoluto, apresentaram reduções importantes quanto aos parâmetros lipídicos.

O fructo-oligossacídeo (FOS) é considerado prebiótico devido as suas características específicas, que favorece o crescimento e/ou atividade de um número limitado de bactérias. Esse promove o crescimento de algumas espécies de bactérias principalmente às bifidobactérias produtoras do ácido acético e lactato, que diminui o supercrescimento de bactérias patogênicas como resultado promove equilíbrio na microbiota intestinal (Rossi et al, 2005).

Quanto ao peso corporal estudos têm observado efeito nesse parâmetro. Genta et al. (2009) observaram que, após a suplementação de FOS houve diminuição do peso corporal dos indivíduos com obesidade. Resultado similar foi encontrado em outro estudo incluindo indivíduos com obesidade submetidos cirurgia bariátrica (FERNANDES et al, 2015). Assim, os resultados encontrados na presente pesquisa se confirmam com os trabalhos anteriores. O efeito do FOS na redução do peso corporal pode ser mediado pela microbiota intestinal. O mecanismo exato ainda não está totalmente claro, mas, acredita-se que a microbiota intestinal participa na degradação do FOS, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) dentre esses, o acetato é o produto final da fermentação do FOS. Esse participa na regulação da homeostase energética de forma direta ou indireta. De forma direta ocorre quando o acetato, se liga diretamente no sistema nervoso central estimulando ou inibindo a expressão de neuropeptídeos anorexígenos ou orexígenos como pro-opiomelanocortina (POMC) e peptídeo relacionado ao gene relacionado a proteína agouti (AgRP) promovendo redução do apetite, conseqüentemente ocorre a diminuição do peso corporal (Frost et al, 2014). Por outro lado, o efeito indireto dá-se quando este se liga e ativa o receptor acoplado a proteína GRP43, estimulando as células L enteroendócrinas a aumentar a expressão dos hormônios PYY e GLP1, que promovem a supressão do glucagon, o esvaziamento gástrico, resultando na diminuição da ingestão alimentar (Cani & Delzenne., 2009).

Genta et al. (2009) observaram redução do IMC em indivíduos com obesidade após o consumo de FOS. Diferentemente, outros estudos não observaram redução no índice de massa corporal (Tovar et al., 2012; Dewulf et al., 2013). A divergência nos resultados pode ser atribuída ao tipo de prebiótico e duração dos estudos. Não obstante, no nosso estudo,

o FOS foi capaz promover diminuição do IMC, com diminuição, também, da Circunferência da cintura (CC,) que possivelmente em resposta a diminuição do peso e do IMC. A redução do IMC e da circunferência da cintura é indivíduos com obesidade é um indicador muito importante, pois que melhora a sensibilidade a insulina, diminui o risco da diabetes do tipo 2 e melhora o perfil lipídico reduzindo os problemas cardiovasculares (Van Gall; Mertens & Block., 2006)

Quanto aos parâmetros lipídicos, estudos avaliando o efeito de prebiótico nesses parâmetros têm apresentado resultados variados. Genta et al., (2009) avaliando indivíduos com obesidade e dislipidemia observaram redução do LDL-c após o consumo de FOS durante 120 dias. E de forma similar, Vulevic, Juric, Tzortzis & Gibson. (2014), observaram mudança nos parâmetros lipídicos após o consumo de GOS durante 84 dias. Em contraste, outros estudos, não observaram benefícios nos parâmetros lipídicos (Balcazar-Munõz; Martínez-Abundis & González-Ortiz, 2003; Dewulf et al., 2013, TOVAR et al., 2012). Em nosso estudo não observamos diferença estatística quanto o colesterol total, LDL-c, triglicerídeos. Muito embora, quando calculado a diferença nas médias intra-grupo houve redução nesses parâmetros. A redução nos valores absolutos desses parâmetros é de grande relevância clínica uma vez que pode diminuir complicações de natureza cardiovascular. A divergência nos resultados entre os estudos deve-se a variabilidade nas características da população, dose, tipo de suplemento e tempo de suplementação.

Numerosos estudos tem avaliado o efeito de prebiótico nos parâmetros glicêmicos, mas, sem efeito positivo (Balcazar-Munõz; Martínez-Abundis & González-Ortiz, 2003, De Luis et al, 2010, Dewulf et al, 2013; Tovar et al., 2012,). Enquanto que, outros estudos demonstraram efeito somente nos níveis de insulina Vulevic, Juric, Tzortzis & Gibson. 2014; Genta et al., 2009). Em nosso estudo não se observou diferença significativa nas concentrações plasmáticas de glicemia em jejum, hemoglobina glicada e HOMA-IR. Entretanto, aumentou a insulina. Estes resultados pode ser atribuído à variabilidade nas características dos participantes, pois a maioria utilizava medicamentos e apresentavam mais de uma comorbidades. Inesperadamente, o prebiótico aumentou a insulina possivelmente é devido aos Valores do HOMA-IR que estavam acima dos valores referência ($\leq 3,40\%$) no momento basal. Entre os fatores, o processo inflamatório de baixo grau que é observado na obesidade pode ter influenciado na alteração na homeostase glicêmica. Vários mecanismos têm sido propostos, dentre estes, inclui o LPS que pode aumentar em

função do consumo de alimentos com maior caloria, desencadeando uma excessiva absorção do LPS pelos capilares intestinais promovendo o processo inflamatório de baixo grau responsável pela alteração a sensibilidade a insulina, aumento da glicemia e HOMA-IR (Eslamparast et al, 2014). Diante disso, não está claro em relação a dose correta para observar efeitos nesses parâmetros, em nosso estudo o número reduzido da amostra poder ter sido um fator que influenciou em nossos resultados.

Estudos recentes tem avaliado o efeito de simbiótico nos parâmetros glicêmicos (Malaguarneira et al., 2012; Eslamparast., 2014) observando redução na insulina, glicemia após o consumo de simbiótico (250 g de FOS + *L. casei*; *L. rhamnosus*; *S. thermophilus*; *B. breve*; *L. acidophilus*; *B.longum*; *L.bulgaricus* 4×10^8 UFC) durante 196 dias; ou redução isolada de HOMA-IR (Malaguarneira et al., 2012). Em nosso estudo, não observamos efeito positivo na glicemia em jejum, insulina em jejum, hemoglobina glicada, HOMA-IR. Muito embora, quando calculado a diferença nas medias intra-grupo observa-se redução nos valores da hemoglobina glicada e HOMA-IR. Os estudos que observaram efeitos positivos houve uma variação quanto à dose, tempo e o número de participante foi relativamente maior que do nosso estudo.

Efeito benéfico de simbióticos nos parâmetros lipídicos tem sido descritos em um número limitado de estudos. Tajabadi-Ebraim e cols. (2016), demonstraram que, a suplementação de simbiótico (*Latobacillus casei* 2×10^9 ; *Latobacillus adidofilus* 2×10^9 , *Bifidobacterium* 2×10^9 + 800 mg de FOS) durante 90 dias, aumenta os níveis do HDL-c em indivíduos com diabetes do tipo 2. Malaguarneira et al., (2009), observaram redução do LDL-c após consumirem simbiótico (250mg FOS + *Bidobacterium longum*) durante 168 dias. Similarmente, outro estudo, incluindo indivíduos com obesidade em que consumiram simbiótico (*L. casei*; *L. rhamnosus*; *S. thermophilus*; *B. breve*; *L. acidophilus*; *B.longum*; *L.bulgaricus* 4×10^8 UFC) durante 196 dias observaram mudança nos parâmetros lipídicos (Eslamparast et al., 2014).

No presente estudo, não observamos diferença significativa nos parâmetros lipídicos. Contudo, quando calculado a diferença na media se observou que houve uma redução nos valores absolutos, com maior magnitude no colesterol total, LDL-c e triglicerídeos resultados que pode ser de relevância clínica. Os possíveis mecanismos que expliquem a ação dos simbióticos nos parâmetros lipídicos são: a) Assimilação e/ou incorporação do colesterol pelas bactérias intestinais - a microbiota assimila e/ou incorpora o colesterol á parede celular bacteriana tornando

indisponível na parede intestinal, dificultando a sua absorção na corrente sanguínea resultando em uma diminuição das concentrações do colesterol sanguíneo; b) Interação de certos metabolitos da microbiota com hospedeiro - os produtos resultantes da fermentação (AGCC), como acetato e propionato interagem com as células hepáticas resultando na inibição da síntese hepática do colesterol e aumentando a sua redistribuição resultando em diminuição do colesterol no sangue (Manzoni, Cavallini & Rossi, 2008). Os resultados que apresentaram efeitos houve uma variação quanto a dose, tamanho amostral e tempo de suplemento, bem como o tipo e a quantidade de cepas, sugerindo portanto cepas dependentes. Por outro lado, observamos redução do HDL-c, este resultado pode ser explicado pela variabilidade nas características dos participantes, visto que a maioria utilizava medicamentos e possuía comorbidades ligada a obesidade. Dentre vários fatores podemos citar a própria obesidade que promove alteração no metabolismo do HDL-c. O mecanismo não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que a liberação de ácidos graxos livres (AGL), promove a síntese aumentada do VLDL rica em triglicerídeos no fígado que é lançada na circulação, quantidade aumentada de VLDL na circulação promove a maior transferência de triglicerídeos através da Proteína de Transferência de Colesterol Ester (CETP) para o HDL-c, como resultado ocorre o aumento do HDL pobre em colesterol e rico em triglicerídeos que promove uma maior depuração do HDL-c resultando na diminuição dos valores plasmáticos do HDL-c (Wang & Peng., 2011).

Os pontos fortes do presente estudo são: a) o desenho do estudo ensaio clínico randomizado triplo cego placebo controlado; b) A suplementação de prebiótico e simbiótico na situação de doença (obesidade mórbida); c) Os resultados encontrados nas diferenças de médias intra-grupo, que mesmo em número absoluto, deve repercutir na melhoria clínica dos indivíduos. Por outro lado, ao tempo que é um limitante desse estudo é sugestivo para pesquisas futuras, o número amostral e avaliação da microbiota intestinal antes e após a suplementação.

4. Conclusão

Em conclusão, nosso estudo mostrou que a suplementação de 12 g de FOS durante 30 dias reduziu o peso corporal, IMC e circunferência da cintura; com redução, nas diferenças de médias intra-grupo do perfil lipídico quando suplementados prebiótico e simbiótico. Não apresentou diferença quantos ao perfil glicêmico. No entanto, sugere-se novos

estudos com doses, diferentes cepas e diferente tempo de suplementação e maior tamanho amostral.

Agradecimentos:

Ao Programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, ao Instituto Superior Politécnico da Universidade José Eduardo dos Santos - Angola, á equipe de análises clínicas do HU/UFSC pelo auxílio nas determinações laboratoriais, a Invitus Farmacoquímica por doar os suplementos, e aos pacientes que se dispuseram participar da pesquisa.

Referências

Balcazar-Munoz, B. R., Martinez-Abundis, E., & Gonzalez-Ortiz, M. (2003). Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in dyslipidemic obese subjects. *Revista Medica De Chile*, 131(6), 597-604.

Brasil. Pesquisa de Orçamento familiar (2008-2009) Antropometria e Estado nutricional de crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil.

Cani, PD & Delzenne, N.M. (2009) The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 15(13), 1546-1558.

Center for disease control and prevention. (2016) Obesity and overweight. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm>

DeLuis, D.A., de la Fuente, B., Izolaola, O., Aller, R., Guitiérrez, S & Marillo, M. (2013) Randomized clinical trial with a inulin enriched cookie on risk cardiovascular factor in obese patients *Nutricion hospitalaria*. 28(1), 78-85 DOI:10.3305/nh.2013.28.1.6255

Dewulf, E. M., Cani, P. D., Claus, S. P., Fuentes, S., Puylaert, P. G., Neyrinck, A. M., . . . Delzenne, N. M. (2013). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*, 62(8), 1112-1121. doi:10.1136/gutjnl-2012-303304

Dibaise, J.K. Frank, D.N & Marthur, R. (2012). Impact of the Gut Microbiota on the Development of obesity: Current Concepts. *Am J Gastroenterol suppl*. (1), 22-27 doi 10.1038/ajgsup.2012.5

Eslamparast, T., Zamani, F., Hekmatdoost, A., Sharafkhan, M., Eghesad, S., Malekzadeh, R., & Poustchi, H. (2014). Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *British Journal of Nutrition*, 112(3), 438-445. doi:10.1017/S0007114514000919

Fernandes,R.Beserra,B.T.S.Mocellin,M.C.Kuntz.M.G.F.DaRosa,J.S,De Miranda,R.C.D... Trindade,E.B.S.M.(2015).Effects of prebiotic and symbiotic supplementation on inflammatory markers and anthropometric indices after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized, triple blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 208-217. www.jcge.com,

Francisqueti,F.V.,DoNascimento,A.F&Correia,C.R.(2015)Obesidade,inf lamação e complicações metabólicas. *Nutriere*.40 (1)81-89. <http://dx.doi.org/10.4322/2316-7874.016213>

Friedewald,W.T, Robert,I.L & Fredrickson,D.S.(1972) Estimation of the concentration of Low-Density lipoprotein Cholesterol in plasma, without use of preparative Ultracentrifuge *CHEMISTRY*. 18 (6) 499-502

Frost,G.,Sleeth,M.L.,SahuriArisoylu,M.,Lizarbe,B.,Cerdan,S.,Brody,L & Bell,D.J (2014) The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature*,communication53611DOI:10.1038/ncomms4611www.nature.com/naturecommunications.

Geloneze,B.,Repetto,E.M.,Geloneze,S.R.,Tambascia,M.N.(2006) The threshold value for insulin resistance (HOMAIR) in an admixture population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 72(2),219-220 <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2005.10.017>

Genta. S, Cabera,W,Habib, N.,Pons,J; Carillo, I M, Gau., A & Sánchez, S.(2009). Beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clinical Journal Nutrition*. 28, 182- 187. doi:10.1016/j.clnu.2009.01.013

Gibson, G.R. & Roberfroid, M.B (1995) Dietary Modulation of the Human Colonie Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J. Nutr*, 125,1401-1412.

Heart Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 125, 21–27 DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-105441>

Kahn, S.E. Hull R.L & Utzschneider.K.M.(2006). Review Article Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444,840-846. doi:10.1038/nature05482

- Ley, R.E., Backhed, F, Turnbaugh, P., Lozupone, C.A, Knight, R.D & Gordon, J.I., (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Pnas* 102 (31), 11070-11075.
http://www.pnas.cgi_doi_10.101073_pnas.0504978102
- Ley, R.E., Turnburg P.J., Klein, S & Gordon, J.I (2006) . Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444, 1022-1023 doi:10.1038/4441022a
- Van Gaal, L.F., Martens, I.L & Block (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 444(14) 875- 879
- Malaguarneira, M. Vacante, M. Antic, T. Giordano, M. Giusepppe, C. Rosaria ... Galvano, F. (2012) Bifidobacterium longum with Fructo-Oligosaccharides in Patients with Non Alcoholic Steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(2) 545-53 DOI 0.1007/s10620-011-1887-4
- Manzoni, M.S.J., Cavallini., D.C.U & Rossi, E.A. (2008). Efeito do consumo de probióticos nos lipídeos sanguíneos. *Alim. Nutr.* 19 (3) 351-360 ISSN 0103-4235
- Million, M. Maraninchi, M. Henry, M. Armougom, F, Richet, H. Carrieri, P... Raoult, D. (2012) Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *International Journal Of Obesity* 36, 817-825 <http://dox.doi:10.1038/ijo.2011.153>
- Roberfroid, M., Gibson, G. R., Hoyles, L., McCartney, A. L., Rastall, R., Rowland, I., . . . Meheust, A. (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*, 104 Suppl 2, S1-63.
 doi:10.1017/S0007114510003363
- Rossi, M., Corradini, C., Amaretti, A., Nicolini, M., Pompei, A... Matteuzzi, D. (2005) Fermentation of Fructooligosaccharides and Inulin by Bifidobacteria: a Comparative Study of Pure and Fecal Cultures. *Applied and environmental microbiology*. 71(10) 6150-6158
 doi:10.1128/AEM.71.10.6150-6158.2005
- Tajabadi-Ebrahimi, M., Sharifi, N., Farrokhian, A., Raygan, F., Karamali, F., Razzaghi, R., . . . Asemi, Z. (2017). A Randomized

Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Synbiotic Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 125(1), 21-27. doi:10.1055/s-0042-105441

Tchernof A & Després, J.(2013) Pathophysiology of visceral obesity: An update. *Physiol.Rev.*93,359-404 doi:10.1152/physrev.00033.2011

Tovar,A.R.,Caamaño,M.C.,GarciaPadilla,S.,Garcia,O.P.,Duarte.M.A.T& Rosado,J.L.(2012) The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: A randomized clinical trial in obese Mexican women. *Journal Nutrition*. 11(1) 44. <http://www.nutritionj.com/content/11/1/44>

Vulevic,J.Juric,A.Tzortzis,G. & Gibson,R.(2013) A Mixture of trans-Galactooligosaccharides Reduces Markers of Metabolic Syndrome and Modulates the Fecal Microbiota and Immune Function of Overweight Adults. *The Journal of Nutrition*.143,324-331 doi:10.3945/jn.112.166132

Wang, H & Peng, DQ.(2011). New insights into the mechanism of low highdensity lipoprotein cholesterol in Obesity. *Lipids in Health and Disease* <http://www.lipidworld.com/content/10/1/176>

World Health Organization (1995) Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995. Recuperado 12 de maio* http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/.

World Health Organization.(2008) Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: WHO, 2008. <Http://www.who.int/iris/handle/10665/44583>

World Health Organization (2010).Guidelines on drawing blood best practices in phlebotomyhttp://whqlibdoc.who.int/publications/2010.9789241599221_eng.pdf

World health organization (2015).Obesity and overweight. Recuperado em, outubro, 2015 <http://www.who.int/topics/obesity/en>

World Medical Association Declaration of Helsinki (2013) Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects *Jama*, 310 (20) 2191-219doi:10.1001/jama.2013.281053

Zang, Y.,Liu,J.,Yao,J.,Li,G.,Qian,L.,Wang,J...Liu,Y(2014)Obesity :Pathophysiology and Intervention.*Nutrients*,6,5153-5183.doi:10.3390/nu6115153

Figura- 1 Fluxograma do estudo. Florianópolis, 2017

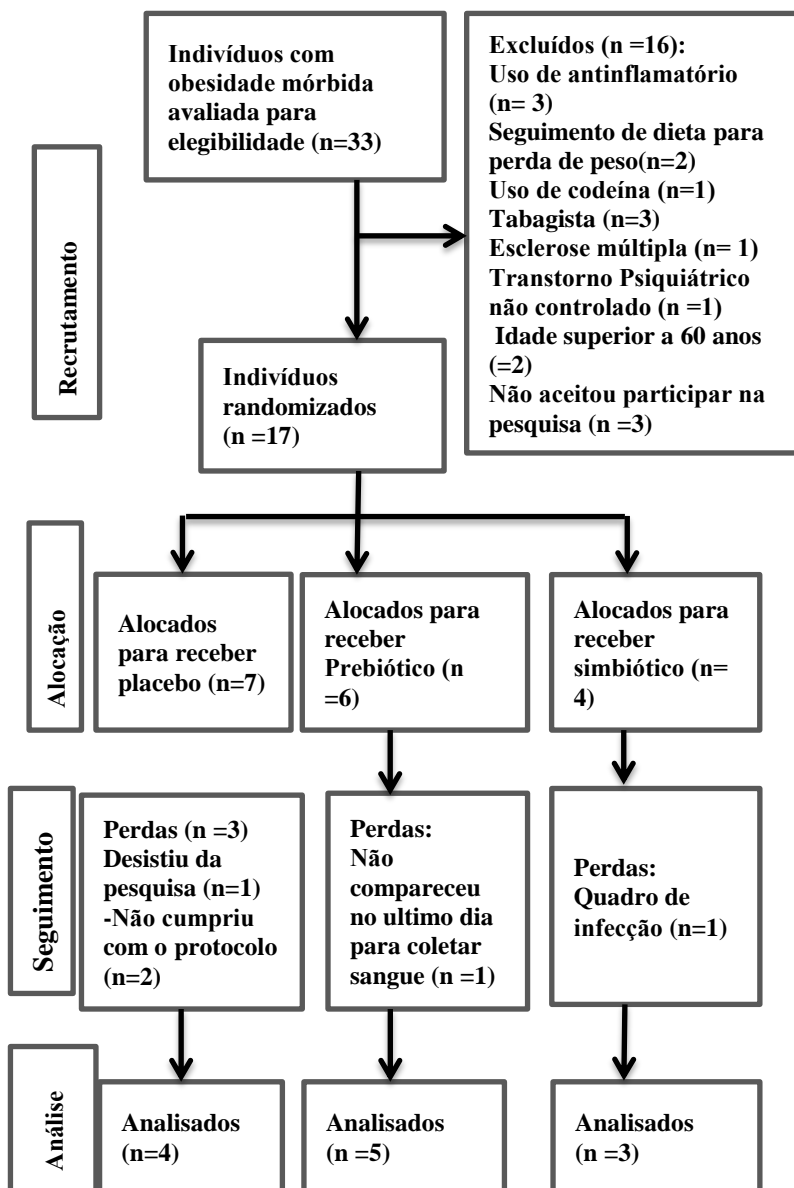


Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes de acordo com os grupos no início do estudo (n=12)

Variáveis	Placebo (n=4)	Prebiótico (n=5)	Simbiótico (n=3)	P
Idade	41,8 ±7,8	41,8±14,4	41±6,6	0,442 a
Sexo (F/M)	3/1	5/0	2/1	N/A
Peso (Kg)	116,3±21,7	120,5 ±13,6	125,8 ±42,3	0,887 a
IMC (Kg/m²)	44,6 ±3,9	45,4 ± 4,9	46,4± 8,1	0,913 a
CC (cm)	130± 10,3	127 ± 10,0	136 ± 24,3	0,707 a
Parâmetros Cardiometabólicos alterados (%)				
Glicemia em Jejum	3 (75)	2 (40)	2 (66,6)	N/A
Insulina em Jejum	3 (75)	2 (40)	1 (33,3)	N/A
Hb1aC	3 (75)	1 (20)	1 (33,3)	N/A
Colesterol Total	2 (50)	2 (40)	1 (33,3)	N/A
LDL-c	4 (100)	4 (80)	2 (66,6)	N/A
Triglicerídeos	2 (50)	0(00)	1 (33,3)	N/A
HDL-c	3(75)	5 (100)	3 (100)	N/A
Uso de medicamentos durante o estudo (%)				
Antihipertensivos	4 (100)	4(80)	1(33,3)	N/A
Hipoglicemiantes	1(25)	1(20)	0 (00)	N/A
Antianginosos	1(25)	1(20)	0 (00)	N/A
Hipolipemeantes	1(25)	1(20)	0 (00)	N/A
Benzodiazepinas	1(25)	0 (00)	0 (00)	N/A
Comorbidades				
DM	2(50)	1(20)	1(33,3)	N/A
Dislipidemia	1(25)	1(20)	1(33,3)	N/A
Hipertensão	2(50)	2(40)	1(33,3)	N/A
Ansiedade	1(25)	1(20)	1(33,3)	N/A
Psoríase	0(00)	1 (20)	0 (00)	N/A
Artite	0 (00)	1 (20)	0 (00)	N/A
Hipotiroidismo	0(00)	1(20)	0 (00)	N/A

Valores apresentados em média e desvio padrão

a-Anova de heterogeneidade p>0,05

N/A- Não se aplica

valores apresentados por porcentagens

Tabela 2. Parâmetros clínicos e antropométricos no momento basal (M0) e 30 dias de suplementação (M1) nos grupos de estudo (n=12)

Varáveis	Momentos	Placebo (n=4)	Prebiótico (n=5)	Simbiótico (n=3)	Valor p
Peso (kg)	Basal	116,3 ±21,7	120,5± 13,6	125,8 ± 42,3	0,887a
	30 dias	113,9 ± 20,3	117,4 ± 12,2	123,3 ± 38,6	0,869a
	<i>Valor p</i>	0,159b	0,027b*	0,393 b	
IMC (kg/m²)#	Basal	44,6 ±3,9	45,4 ±4,9	46,4 ±8,1	0,913 a
	30 dias	43,7 ±4,2	44,5 ±5,2	45,6 ±7,1	0,901 a
	<i>Valor p</i>	0,129 b	0,014 b*	0,464 b	
CC (cm)	Basal	130 ±10,3	127 ± 10,0	136 ±24,3	0,707 a
	30 dias	126,5 ± 10,9	121 ± 9,7	132,5 ± 26,0	0,599 a
	<i>Valor p</i>	0,168 b	0,001 b*	0,161 b	
CT (mg/dL)	Basal	240,5 ± 60,6	192 ±43,0	179,7±35,7	0,240a
	30 dias	230,5 ± 59,3	164,2 ± 54,6	142 ± 27,1	0,103a
	Δ média	10	27,8	37,7	
	<i>Valor p</i>	0,082 b	0,469 b	0,240 b	
LDL (mg/dL)	Basal	158,5 ±50,3	128 ± 39,7	109 ±12,5	0,294 a
	30 dias	147,5 ± 42,0	108,4 ±53,7	74,3 ± 14,6	0,142 a
	Δ média	11,0	19,6	34,7	
	<i>Valor p</i>	0,154 b	0,523 b	0,104 b	
TG (mg/dL)	Basal	198 [98,5; 315,5]	108 [87; 116]	130 [92; 233]	0,337c
	30 dias	199,5 [84,5; 373]	87 [77; 134]	102 [100; 142]	0,386 c
	Δ média	-1,5	21	28	
	<i>Valor p</i>	1,000 b	0,686 b	1,000 b	
HDL (mg/dL)	Basal	47,3 ±12,0	48 ± 8,3	42,3 ±2,9	0,677 a
	30 dias	42,3 ±11,3	42,4 ±7,5	40 ±6,6	0,672 a
	Δ média	5	5,6	2,3	
	<i>Valor p</i>	0,206 d	0,009 d*	0,474 d	
Glicose (mg/dL)	Basal	115,5[102;139,5]	94 [92; 110]	108 [92; 130]	0,648 c
	30 dias	116 [108,5; 132,5]	105 [103; 106]	113 [94; 114]	0,289 c
	Δ média	-1,5	-11	-5	
	<i>Valor p</i>	0,853 d	0,686 d	1,000 d	
HbA1c (%)	Basal	6,5 [6,1; 6,85]	5,3 [5,3; 5,7]	5,4 [4,9; 8]	0,394 c
	30 dias	6,1 [5,8; 6,3]	5,5 [5,3; 5,6]	5,1 [4,7; 7,1]	0,365 c
	Δ média	0,4	-0,2	0,3	
	<i>Valor p</i>	0,068 d	0,412 d	0,109 d	
Insulina (UI/mL)	Basal	30,6 [13,4; 49,0]	21,2[13,7; 27,6]	22,9 [15,6; 34,9]	0,851c
	30 dias	39,4 [24,1; 43,9]	24,4[23,1; 28,3]	25,2[16,4; 26,3]	0,661 c
	Δ média	-8,8	3,2	2,3	
	<i>Valor p</i>	0,715 d	0,043 d*	1,000 d	
HOMA-IR (%)	Basal	9,6 ± 7,1	6,9 ±2,8	6,8 ±3,8	0,670a
	30 dias	10,4 ±5,1	9,4 ±7,1	6,1 ±2,0	0,604 a
	Δ média	-0,8	-2,5	0,7	
	<i>Valor p</i>	0,856 b	0,334 b	0,731 b	

Dados apresentados em média (DP) ou mediana [IQR]

a- Anova de heterogeneidade

b- Teste t para dados pareado

c- teste Kruskal Wallis

d- Teste Wilcoxon

* $p < 0,05$

Índice de massa corporal calculado através da divisão do peso (kg)
pela altura (m^2)

Δ Média Diferença de medias intra-grupo (M0 –M1)

6CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo objetivou contribuir para o preenchimento de uma lacuna na literatura científica, por isso algumas considerações merecem ser destacadas.

- 1- Nosso estudo demonstrou que o prebiótico (FOS) reduz o peso, IMC e circunferência da cintura durante o período de 30 dias. A redução nos parâmetros antropométricos (peso, IMC e CC) tem sido associada com o aumento da sensibilidade à insulina, aumento da tolerância à glicose, melhora na resposta inflamatória, contribui na redução de problemas de natureza cardiovasculares.
- 2- A suplementação de prebiótico e simbiótico não apresentou diferença estatística quanto aos parâmetros lipídicos e glicêmicos. No entanto, com redução na diferença da média intra-grupo, o que pode promover resposta positiva clinicamente aos indivíduos participantes.
- 3- A presente pesquisa promove uma prospecção para trabalhos futuros com essa população e que devem observar um maior tempo de suplementação e uma amostra maior.
- 4- Uma questão proposta a ser investigada é: a suplementação de prebiótico ou simbiótico modula a microbiota intestinal, aumenta a quantidade de ácidos graxos de cadeia curta, melhora os parâmetros glicêmicos e lipídicos nos indivíduos com obesidade mórbida?

O desenvolvimento da presente pesquisa nos possibilitou o entendimento da situação doença (obesidade) e suas implicações nas respostas metabólicas, bem como, ao desenvolvimento do modelo metodológico aplicado.

REFERÊNCIAS

ANDRÉIA, N.; PASCHOAL, P, CRISTINA, V. Regulação funcional da obesidade. **Conscientia e Saúde**, V.6, n.1, p.189-199, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E SINDROME METABÓLICA (ABESO). Diretrizes Brasileira de obesidade 2009/2010: 3 ed, São Paulo, ac Farmacêutica, 2009, p 19.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Obesity and cardiovascular disease**. Disponível em <http://www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@wcm/@adv/documents/downloadable/ucm>. Acesso em 8 de marc, 2016.

BACKHED F et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proc Natl Acad Sci**. vol.101, n.44, p.15718-23, 2004.

BACKHED F et al. Mecanismos subjacentes a resistência a insulina induzida pela dieta em ratos livre de germe. **PNAS**, Vol.104, n.3, p.979-984, 2007.

BAHIA, L.R.; ARAUJO, D.V. Impacto econômico da obesidade no Brasil. **Revista Hupe**, Brasil, v. 13, n. 1, p.13-17, 2014.

BALCAZAR-Munoz, B.R.; MARTINEZ-Abundis, E.; GONZALES-Ortiz, M. Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in dyslipidemic obese subjects. **Revista medica do Chile**, v.131n.6, p.597-604, 2003.

BESERRA, B. al. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and symbiotic effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. **Clinical Nutrition**, n 34, p.845-858, 2015.

BRASIL. **Pesquisa de Orçamento familiar**. Antropometria e Estado nutricional de crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil.2008-2009.

_____. Resolução-RE n.º 35, de 4 de janeiro de 2013. Concede alteração de unidade fabril e inclusão de marca. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2013 a.

_____. Resolução-RE n.º 4.858, de 14 de novembro de 2012. Conceder a Alteração, Retificação, Revalidação, Declaração de Caducidade, Cancelamento e o Desarquivamento dos processos dos Produtos para a Saúde Concede alteração de unidade fabril e inclusão de marca. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 26 nov. 2012. Seção 1, p.13. Suplemento. 44

_____. Vigilância de fatores Riscos e proteção para doenças crônicas por _____ inquérito telefonico.2014,Disponivelemhttp://www.abeso.org.br/uploads/downloads/72/553a243c4b9f3.acesso em 8 mar. 2016

_____. Ministerio da Saúde. **Doenças ligada a obesidade custam R\$ 488 milhões**.2013.Disponivel em http://sna.saude.gov.br/noticias.cfm?id=5013.acesso 15.Maio.2016

CANI, P.D, DELZENNE, N.M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. **Current Pharmaceutical Design**, n. 15, p.1546-1558, 2009.

CDC.Center for disease control and prevention. **Obesity and Overweight**. 2013-2014.deisponivel emwww.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm. Acessado em 15 de Abril. 2016.

DE FILIPPO, C. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed , by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **Proc Natl Acad sci**, vol.107, n.33, p.14691-6, 2010.

DE LUIS D.A, et al. Randomized clinical trial with a inulin enriched cookie on risk cardiovascular factor in obese patients. **Nutricion hospitalaria**. V.25, n.1, p.53-9, 2010.

DE Verse, M; SCHREZENMEIR, J. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics. **Adv. Biochem Engin/Biotechnology**. v.111, p. 1–66, 2008.

DELZENNE N.M. et al. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. **British journal of Nutrition**. V.93 n.1, p. 157-161, 2005.

DE MORAES A.C.F et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arq Bras Endocrinol Metab.** Vol.58, n.4, p.317-27, 2014.

DEWULF, E.M.; et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. **Gut.** V.62, n.8, p.1112-2, 2013.

DIBAISE, J.K; FRANK, D.N.; MATHUR, R. Impact of the Gut Microbiota on the Development. **Am J Gastroenterology.** n.1, p.22-27, 2012.

ESLAMPARAST, T. et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. **British Journal of Nutrition.** V.112, n.3, p.438-45, 2014.

FERNANDES, R. et al. Effects of prebiotic and symbiotic supplementation on inflammatory markers and anthropometric indices after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized, triple blind, placebo-controlled pilot study. **Journal of Clinical Gastroenterology,** v. 50, n. 3, p. 208-217, 2016.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.;ALONSO-VALE M.I.C. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab,** v. 2, n. 50, p.216-229, 2006.

FRANCISQUETI, F.V; DO NASCIMENTO, A.F; CORRÊA, C.R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Nutriere,**vol.40, n.1, 2015.

FRIEDEWALD,W.T;LEVY R.L; FREDRICKSON D.S. Estimation of the concentration of Low-Density lipoprotein Cholesterol in plasma, without use of preparative Ultracentrifuge. **CHEMISTRY.** Vol.18, n.6, p.499-502, 1972.

GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMAIR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Research and Clinical Practice .** Vol.72, p.219–220, 2006.

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

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary Modulation of the Human Colonie Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **J. Nutr**. v. 125, n. 125, p.1401-1412, 1995.

GUILHERME, A. et al. Adipocyte dysfunction linking obesity to resistance insulin and Type 2 diabetes. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v.9, n.3 p.367–377, 2008.

HILDEBRANDT, M.A et al. High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. **GASTROENTEROLOGY**, v.137, p.1716–1724, 2009.

INNOCENT, O. et al. Correlation between body mass index and blood glucose levels among some Nigerian undergraduates. **HOAJ Biology**.p.2-4, 2013.

INVICTUS.**FIBERFOS**®.Disponívelem:<<http://www.bacteriasdobemini nvictus.com.br/fiberfos>>. Acesso em: 18 fev. 2015a.

INVICTUS.**Simbioflora**®.Disponívelem:<http://www.bacteriasdobemini v ictus.com.br/simbioflora>>. Acesso em: 18 fev. 2015b

JUNG, U.J; CHOI M.S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**,v.15, p.6184-6223; 2014.

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

KAUR, J. A comprehensive Review on Metabolic syndrome. **Cardiology research and practice**. P.21, 2014.

KEHER, G.M et al. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OBESIDADE: INDICATIVOS DO SUL DO BRASIL. **Cienc Cuid Saude**, v. 2, n. 6, p.427-432, 2007.

KINROSS, J. M. et al. The human gut microbiome: Implications for future health care. *Current Gastroenterology Reports*, v. 10, n. 4, p. 396-403, 2008.

KLOP, B.; ELTE, J.w.F;CABEZAS, M.C. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and potential targets.**Nurients**,v.5,n.4,p.1218-1240.

LEY R et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Pnas*. V.102, n.31, p.11070-11075, 2005.

LEY, R.E. et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, p.1022-1023, 2006.

LI, H; WEI, C. Diet, Gut Microbiota and Obesity. **Journal of Nutritional Health & Food Science**. Vol.3, n.4, p.1-6, 2015.

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

MALAGUAMERA, M. et al. Bifidobacterium longum with Fructo-Oligosaccharides in Patients with Non Alcoholic Steatohepatitis. **Digestive Diseases and Sciences**. v.57, n.2, p.545-53, 2012.

MANZONI, M.S.J; CAVALLINI, D.C.U;ROSSI, E.A. Efeito do consumo de probióticos nos lipídeos sanguíneos. **Alim. Nutr.** Vol.19, n.3, p.351-360, 2008.

MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 7, n. 28, p.412-9, 1985.

MILLION, M et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. **International Journal Of Obesity**. v. 36, p.817-825, 2012.

MOREIRA, A. P. B. et al. Gut microbiota and the development of obesity. **Nutr Hosp**, v. 5, n. 27, p.1408-1414, 2012.

NAVARO, E et al. Medición ultrasonográfica de grasa visceral intraabdominal en hombres obesos. Asociación con alteración de lípidos séricos e insulinemia. **ARCHIVOS ATINOAMERICANOS DE NUTRICION**. Vol.60, n.2, 2010.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult Body-mass Index in 200 country from 1975 to 2014 : a pooled analysis of 1698 population based measurement studies with 19.2 million participants . **Lancet**, Vol. 387,1377-98, 2016.

NONINO-BORGES, C.B; BORGES, R.M;SANTOS, J.E. TRATAMENTO CLÍNICO DA OBESIDADE. **Rev Medicina**, v. 2, n. 39, p.246-252, 2006.

ROBERFROID M.B. et al. Prebiotic concept and health, **British journal Nutrition**, vol.104, n 2, p.63, 2010.

ROBERFROID, M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods. **Am J Clin Nutr**, v.71, p.1682–7, 2000.

SABATER-MOLINA, M. et al. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. **J Physiologic Biochem**.V.65, n.3, p.315-28, 2009.

SILVA, D. A et al. Distúrbios Metabólicos e Adiposidade em uma População Rural. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.5, n.3, p.489-498, 2008.

STEFE, C.A; ALVES, M.A.R, RIBEIRO,R.L. Probióticos, Prebióticos e Simbióticos. **Rev. Saúde Ambiente**. v.3, n.1, p.16-33, 2008.

STEINBERGER, J;DANIELS, S.R. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. **Circulation**, America United, n. 107, p.1448-1453, 2003.
Targets.**Nutrients**, v.5, p.1218-1240, 2013.

TAYHURN, P. Hypoxia And Adipose And function And Dysfunction In Obesity. **Physiol**. Vol.93, p.1-21, 2013.

TCHERNOF, A;DESPRÉS, J. PATHOPHYSIOLOGY OF HUMAN VISCERAL OBESITY: AN UPDATE. **Physiol Rev.** n. 93, p.359-404, 2013.

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

VULEVIC, J et al. A Mixture of trans-Galactooligosaccharides Reduces Markers of Metabolic Syndrome and Modulates the Fecal Microbiota and Immune Function of Overweight Adults. **The Journal of Nutrition.** v. 143, p.324-331, 2013.

Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: WHO, 2008.

WALLACE, T.M, LEVY, J.C, MATTHEWS, D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care,**v. 27, p.1487–1495, 2004.

WANG H;PENG D. New insights into the mechanism of low highdensity lipoprotein cholesterol in Obesity. **Lipids in Health and Disease.** Vol.10, n.1 p.176, 2011.

WILLIAMS, N.T. Probiotics. **From American Journal of health-system pharmacy.** América, v.67, n.6, p.448-458, 2010.

WORLD GASTROENTEROLGY HEALTH. **Prebiotic and probiotic. Global** guidelines. 2011. Disponível em <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.acesso em 05 Mar.2016

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Report of a WHO expert committee. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995.

World Health Organization (2010). Guidelines on drawing blood best practices in phlebotomy http://whqlibdoc.who.int/publications/2010.9789241599221_eng.pdf

World health organization (2015). Obesity and overweight. Recuperado em, outubro, 2015 <http://www.who.int/topics/obesity/en>

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA

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

2. Título do projeto: Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico nos parâmetros metabólicos em indivíduos adultos com obesidade: um ensaio clínico, randomizado, placebo controlado triplo cego.

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

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

5. Descrição do estudo: A pesquisa acontecerá no Hospital Universitário Polydro Ernani de São Thiago, localizado no Campus Universitário, município de Florianópolis, estado de Santa Catarina. Serão convidados a participar no estudo indivíduos com obesidade. Neste estudo pretende-se avaliar se a suplementação de prebiótico ou simbiótico apresenta benefícios a saúde humana. Prebióticos são produtos alimentares não digeridos pelo organismo e que estimulam o

crescimento de bactérias benéficas no intestino. Probióticos são microrganismos vivos (bactérias vivas) que quando ingeridos em quantidade adequada conferem benefícios à saúde humana. Já os simbióticos são produtos que contêm tanto prebióticos quanto probióticos. Entre os benefícios que estes suplementos podem trazer, destaca-se a melhora da saúde do intestino, melhora da defesa do organismo, além de auxiliar a perda de peso. Porém é importante destacar que estes benefícios foram observados em indivíduo sem obesidade ou com outras doenças. Em seres humanos com obesidade ainda existem dúvidas se estes suplementos podem trazer benefícios ou não. Assim, o resultado da pesquisa pode trazer informações para o indivíduo que têm esta condição de saúde (obesidade).

Serão coletados: dados do prontuário, peso, altura, circunferência da cintura, amostras de sangue para avaliação em laboratório.

As avaliações serão realizadas em quatro momentos: na primeira consulta e 15, 30,60 após a primeira consulta. O senhor receberá um tipo de suplemento (placebo OU prebiótico OU simbiótico) na quantidade de 12 gramas por dia. A ingestão dos suplementos terá a duração de 30 dias, e será iniciado logo após a primeira consulta no respectivo ambulatório. Após este totalizando 60 dias da pesquisa. Em todos os momentos da pesquisa (0, 15, 30,60 dias) haverá coleta de dados clínicos, de sangue, de peso, de altura e circunferência da cintura.

É importante esclarecer que haverá o uso do placebo (substância inativa). Neste estudo, o placebo a ser utilizado será a maltodextrina, um produto alimentar proveniente do amido de milho. A suplementação com placebo é necessária para verificar se a suplementação de prebiótico ou simbiótico traz benefício a saúde dos indivíduos obesos comparando aos indivíduos suplementados com substância inativa.

É importante esclarecer que o (a) senhor (a) não poderá escolher qual suplemento vai receber. Durante o período da pesquisa, nem o (a) senhor (a), nem os pesquisadores terão conhecimento de qual suplemento o (a) senhor (a) recebeu, apenas ao termino do estudo será revelado qual suplemento foi fornecido. Em quatros momentos do estudo será necessário que o (a) senhor (a) forneça 20 mL de sangue (totalizando 80 mL na soma dos quatro momentos) que serão coletados pela equipe de análises clinicas do HU. Essas amostras de sangue serão usadas para a dosagem de substâncias e células que servirão de indicadores de possíveis efeitos do prebiótico e simbiótico. Além disso, haverá contato telefônico uma vez por semana, a fim de acompanhar o andamento do estudo.

Caso o (a) senhor (a) não aceite a participar no estudo, solicito a utilização dos dados do seu prontuário e reafirmo o compromisso ético da não violação destas informações.

6. Riscos e Desconfortos: os efeitos prejudiciais da suplementação de prebiótico ou simbióticos não são frequentes, no entanto, pode ocorrer o aumento de gases, náuseas e dor de barriga. Estudos em indivíduos com sem obesidade ou que realizam cirurgia de redução do estomago não apresentaram efeitos prejudiciais após terminarem com a suplementação dessas substâncias. Caso o (a) senhor (a) aceite participar no estudo e ocorra o excesso de gases após o início da suplementação, favor de interromper o consumo e entrar em contato com os pesquisadores. Importante se você for alérgico a prebiótico e /ou simbiótico ou maltodextrina, NÃO aceite participar do estudo. No que diz respeito a coleta de sangue, pode existir desconforto decorrente a entrada e retirada do sangue. Com relação à coleta do peso, altura, circunferência da cintura, o estudo não prevê riscos. Ainda assim, se houver um dano à saúde decorrente do suplemento, o (a) senhor (a) receberá toda assistência gratuitamente, inclusive despesas com o transporte ou medicamentos, sem custo para o (o) senhor (a).

7. Benefícios: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direito (Financeiro, por exemplo). Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes para a ciência e os resultados podem trazer benefícios a todos os indivíduos com obesidade mórbida.

8. Custos: O (a) senhor (a) não terá nenhum gasto com a pesquisa, uma vez que os procedimentos serão feitos na própria instituição onde será realizado o tratamento da obesidade e os suplementos serão doados pelos pesquisadores.

9. Esclarecimentos e dúvidas: se o (a) senhor (a) tiver uma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, ou com o doutorando Ricardo Fernandes pelo seguinte meio: telefone fixo: (48)37219784 (ramal21); Telefone celular:489615-6587/9997-9941; e-mail: erasmotrindade@gmail.com; ricardontr@gmail.com. Se o (a) senhor (a) estiver de acordo a participar do estudo, garantimos que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde. Os pesquisadores têm um compromisso ético de utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisa. Os resultados do estudo serão publicados em revistas

científicas, congressos ou eventos científicos, sem que seu nome seja mencionado por alguma parte.

A pesquisa está pautada nas orientações e recomendações da resolução do conselho Nacional de Saúde 466/2012 e suas complementares.

Se tiver dúvidas em relação a seus direitos, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, coordenador Washington de Souza pelo telefone (48)3721-6094 ou diretamente no próprio comitê que fica localizado no prédio da Reitoria II, 4 andar, sala 401, Rua Desembargador Vitor Lima , número 222, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina.

CONSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA

Eu.....
portador do RG:.....fone
 para contato.....concordo de maneira livre e esclarecida em participar da pesquisa: **Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com obesidade mórbida: Um ensaio clínico, randomizado, placebo controlado triplo cego.** Além de ter lido e entendido todas as informações fornecidas sobre minha participação na pesquisa, tive a oportunidade de discuti-las e fazer minhas perguntas. Todas as minhas dúvidas foram tiradas satisfatoriamente. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou interrupção do meu acompanhamento, assistência e/ou tratamento.

Florianópolis, _____ de _____ de 201

Nome e assinatura do paciente

Prof. Dr. Erasmo B.S.M. Trindade
 Ricardo Fernandes
 (Pesquisador responsável)

APÊNDICE B - Caracterização dos indivíduos

Número de prontuário HU/UFSC: _____ N de
Randomização _____

Nome: _____

Email: _____

Telefones: _____

Procedência/Endereço: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Intervenção cirúrgica anterior no trato gastrointestinal: () Sim ()

Não

Se _____ sim, _____ qual:

Data de nascimento ____/____/____

Data de início da suplementação: ____/____/____

Data do término da suplementação: ____/____/____

Número de suplementos ingeridos: _____

APÊNDICE C - Avaliação antropométrica e laboratorial

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Estatura: _____

Marcador	M0 (Basal)	M1 (30 dias)
Peso atual (kg)		
IMC (kg/m ²)		
Circunferência da cintura		

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Marcador	M0 (Basal)	M1(trinta dias)
Glicemia em jejum		
Insulina (IU/mL)		
Hemoglobina glicada (%)		
Colesterol total mg/dL		
HDL-c (mg/dL)		
LDL-c (mg/dL)		
Triglicerídeos mg/dL		

APÊNDICE D – PARÂMETROS CLÍNICOS

Comorbidades associadas:
Fármacos utilizados: M0- M1-
Alterações gastrointestinais: M0- () Não () Sim Quais : M1- () Não () Sim Quais :
Presença de constipação M0- () Não () Sim M1- () Não () Sim
Consistência e formato das fezes M0- () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 M1- () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7
Uso de suplementos vitamínicos e minerais: () Sim () Não Qual: Dose:
Pratica atividade física: () Não () Sim Quantas vezes por semana: Tipo de atividade: Duração da atividade:

Somente para o sexo feminino

Período menstrual regular: () Sim () Não

Data da ultima menstruação: ____/____/____

Fase do ciclo menstrual:

<input type="checkbox"/> Menstruação	<input type="checkbox"/> Fase proliferativa	<input type="checkbox"/> Ovulação	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Folicular			
Climatério	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	Menopausa : <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Não			
Ausência de ovulação por contracepção hormonal contínua:	<input type="checkbox"/>		
Sim	<input type="checkbox"/> Não		

APÊNDICE E

Durante o período da pesquisa (30 dias), evitar:

- Praticar atividade física intensa, ou seja, correr velozmente, caminhada veloz em colina/montanha (por exemplo, em trilhas), pedalada rápida, ginástica aeróbica, natação rápida, carregar cargas pesadas (> 20 kg).

- Consumir bebida alcoólica.




- Consumir prebióticos, probióticos, simbióticos ou alimentos enriquecidos com prebióticos, probióticos ou simbióticos, tais como:

- Kefir
- Kimchii
- Missoshiro
- Chucrute
- Coalhada
- Molho shoyu (ou molho de soja)
- Alguns tipos de iogurtes (Activia®, Actimel®, Pense Bio Fibras®, Sofyl®, Piá Essence®, Biociclos®, entre outros)
- Leite fermentado (Yakult®, Chamyto®, Danito®, Batavito®, entre outros).

IMPORTANTE: Sempre olhar o rótulo para se certificar de que o produto não contenha prebiótico e probiótico. Palavras como “fibras” na embalagem são sinônimos para prebióticos e palavras como “cultura viva” e “cultura ativa” na embalagem também são sinônimos para probióticos.

APÊNDICE F

ESCALA DE BRISTOL

TIPO 1 Caroços duros separados, como nozes.	
TIPO 2 Na forma de salsicha mas com caroços.	
TIPO 3 Na forma de salsicha ou cobra mas com rachas na superfície.	
TIPO 4 Como uma salsicha ou cobra, regular e macio.	
TIPO 5 Caroços macios com cantos bem demarcados.	
TIPO 6 Caroços macios com cantos rasgados.	
TIPO 7 Totalmente líquido.	

Referência: LEWIS, S.J.; HEATON, K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time". **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 32, n. 9, p. 920–924, 1997