

Ethiene da Silva Fontoura

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO OU
SIMBIÓTICO SOBRE O HORMÔNIO ESTIMULANTE DA
TIREOIDE (TSH), INSULINA E O METABOLISMO DO
CÁLCIO EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE MÓRBIDA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, PLACEBO-
CONTROLADO E TRIPLO CEGO**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal Santa Catarina em cumprimento a requisito para a obtenção do título de mestre em Nutrição, sob a orientação do Professor Doutor Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade.

Florianópolis
2018

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

FONTOURA, ETHIENE

Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico sobre o hormônio estimulante da tireoide (TSH), insulina e o metabolismo do cálcio em indivíduos com obesidade mórbida: ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e triplo cego / ETHIENE FONTOURA ; orientador, Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, 2018.

113 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

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

Ethiene da Silva Fontoura

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO OU
SIMBIÓTICO SOBRE O HORMÔNIO ESTIMULANTE DA
TIREOIDE (TSH), INSULINA E O METABOLISMO DO
CÁLCIO EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE MÓRBIDA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, PLACEBO-
CONTROLADO E TRIPLO CEGO**

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, Julho de 2018.

Prof^a Patricia Faria Di Pietro,
Dra.Coordenadora do Curso

Prof. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, Dr.Orientador e
Presidente da banca.
Universidade Federal de Santa Catarina

Banca Examinadora:

Cristina Schreiber Oliveira, Dra.
Hospital Universitário UFSC

Prof.^a Maiara Brusco de Freitas, Dra.
Instituto de Ensino Superior da Grande Florianópolis –IESGF

Prof. Michel Carlos Mocellin, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

*Dedico esta dissertação aos **meus pais**, meu alicerce, minha força, que sempre me guiaram no caminho do bem, do caráter, da justiça e do amor. É para e por vocês.*

*Aos **mestres** que tanto me inspiraram a aprender e a querer ser educadora e propagadora de conhecimento.*

*Aos **pacientes**, motivo das pesquisas e avanços científicos; Que nos movem a fazer mais e melhor.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Ivan e Ivone, que não mediram esforços na minha criação e educação e que deram-me asas para voar atrás dos meus sonhos e apoiaram-me em todas as decisões. Ao meu irmão, que até pouco tempo era um menino e agora já é um moço, e que tenho certeza que terá muito êxito no caminho dos estudos. Perdão pela distância, pela ausência e pelas faltas nos momentos difíceis, meu coração sempre esteve com vocês.

Agradeço à vida e aos meus anjos, pela sobrevivência e pela oportunidade de estar realizando um desejo a muito tempo idealizado. Que eu faça jus por todo lugar que ande.

Agradeço à minha amiga de infância Nathália, que apesar de tamanha distância nunca deixou de estar presente, apoiando, aconselhando e fazendo rir claro.

Agradeço ao meu professor e orientador, Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, pelos ensinamentos, pela exigência, pela paciência e por reforçar a necessidade da criação e propagação do conhecimento. Suas orientações foram fundamentais na constituição desse trabalho e na lapidação de uma pesquisadora e educadora.

Aos colegas e amigos do grupo de pesquisa em Imunonutrição e Metabolismo, Luana Pucci, Michel Carlos Mocellin e Ricardo Fernandes, pela convivência, contribuições e sugestões à realização deste trabalho.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta dissertação de Mestrado.

“ Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”
[Carl Jung]

RESUMO

A etiologia da obesidade é complexa, crônica, inflamatória, endócrino-metabólica e originária de muitos fatores, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida, fatores emocionais e socioeconômicos. Os hormônios tireoidianos regulam o metabolismo basal, a termogênese e desempenham um papel importante no metabolismo dos lipídios e da glicose, na ingestão de alimentos e na oxidação das gorduras. A obesidade leva à hipertrofia dos adipócitos com disfunção consequente do tecido adiposo branco, resultando no desenvolvimento de hipóxia, estresse oxidativo e inflamação. Devido ao papel endócrino do tecido adiposo e sua importância na homeostase, a disfunção deste tecido na obesidade contribui para as alterações do metabolismo em vários órgãos e sistemas. A exposição da mucosa intestinal ao lipopolissacarídeo presente na inflamação de baixo grau e na disbiose intestinal, pode participar na patogênese dessa alteração hormonal, pela endotoxemia e pela indução de citocinas que inibem a deiodinase iodotironina tipo I hepática (D1), que converte T4 em T3 e induz a iodotironina tipo II deiodinase (D2) no hipotálamo médio-basal e glândula pituitária anterior. A indução de D2, que converte T4 em T3, no sistema nervoso central pode causar supressão do hormônio estimulante de tireotrofina –TRH- e consequente supressão de liberação de hormônio estimulante da tireoide (TSH). Entre os enfoques dietoterápicos presentes nessa conjuntura estão os prebióticos e os simbióticos. Sendo assim, este ensaio clínico, placebo-controlado e randomizado foi conduzido com o objetivo de verificar qual é o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico sobre TSH e o hormônio da paratireoide (PTH), com a suplementação de 11g/dia de frutooligosacarídeo (FOS) ou *blend* de *Lactobacillus paracasei* (2×10^9 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (2×10^9 UFC), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC), *Bifidobacterium lactis* (2×10^9 UFC), mais 11g de FOS, durante quatro semanas em indivíduos com obesidade mórbida. Também pretendeu-se avaliar os efeitos da suplementação sobre insulina, cálcio e vitamina D. Vinte e dois pacientes adultos, com diagnóstico de obesidade mórbida que procuraram atendimento no ambulatório de Obesidade e Cirurgia Bariátrica do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, foram randomizados para três grupos: placebo (n=7), prebiótico (n=8) e simbiótico (n=7). O TSH, PTH e insulina foram determinados pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência, vitamina D foi determinada pelo método de quimioluminescência por

micropartículas, o cálcio foi determinado pelo método Colorimétrico-Cresolftaleína; e indicadores do estado nutricional, por antropometria. Todos os desfechos foram coletados no momento da primeira consulta e após 4 semanas de suplementação. O TSH, PTH, insulina, cálcio e vitamina D não tiveram alterações significativas entre os momentos e os grupos de estudo ($p > 0,05$). A suplementação pareceu não exercer influência sobre os hormônios, vitamina e mineral estudados, assim, mais estudos são necessários visto as evidências existentes na literatura quando relacionada à outros desfechos.

Palavras-chave: Obesidade Mórbida; Prebióticos; Simbióticos; Hormônio Estimulante da Tireoide; Hormônio da Paratireoide

ABSTRACT

The etiology of obesity is complex, chronic, inflammatory, endocrine-metabolic and originating from many factors, resulting from the interaction of genes, environment, lifestyles, emotional and socioeconomic factors. Thyroid hormones regulate basal metabolism, thermogenesis, and play an important role in lipid and glucose metabolism, in food intake, and in the oxidation of fats. Obesity leads to hypertrophy of adipocytes with consequent dysfunction of white adipose tissue, resulting in the development of hypoxia, oxidative stress, and inflammation. Due to the endocrine role of adipose tissue and its importance in homeostasis, the dysfunction of this tissue in obesity contributes to the metabolism changes in various organs and systems. Intestinal mucosal exposure to LPS present in low grade inflammation and intestinal dysbiosis may participate in the pathogenesis of this hormonal alteration by endotoxemia and the induction of cytokines that inhibit deiodinase iodothyronine type I (D1), which converts T4 to T3 and induces iodothyronine type II deiodinase (D2) in the mid-basal hypothalamus and anterior pituitary gland. The induction of D2, which converts T4 into T3, in the central nervous system can cause suppression of HRT and consequent suppression of TSH release. Among the dietary approaches present at this juncture are prebiotics and synbiotics. Thus, this placebo-controlled, randomized clinical trial was conducted with the objective of verifying the effect of prebiotic or symbiotic supplementation on thyroid stimulating hormone (TSH) and parathyroid hormone (PTH), with supplementation (2×10^9 CFU), *Lactobacillus rhamnosus* (2×10^9 CFU), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 CFU), *Bifidobacterium lactis* (2×10^9 CFU), plus 11g of Fructooligosaccharides (FOS) for four days weeks in individuals with morbid obesity. It was also intended to evaluate the effects of supplementation on insulin, calcium and vitamin D. Twenty-two adult patients diagnosed with morbid obesity who sought care at the Obesity and Bariatric Surgery clinic of the HU / UFSC Endocrinology Service were randomized to three groups: placebo (n = 7), prebiotic (n = 8) and symbiotic (n = 7). The TSH, PTH and insulin were determined by the immunometric assay by chemiluminescence, vitamin D was determined by the microparticle chemiluminescence method, calcium was determined by the Colorimetric-Cresolphthalein method; and indicators of nutritional status, by anthropometry. All outcomes were collected at the time of first consultation and after 30 days of supplementation. TSH, PTH, insulin, calcium and vitamin D did not have significant alterations

between the moments and the study groups ($p > 0.05$). Supplementation did not seem to exert influence on the hormones, vitamin and mineral studied, thus, more studies are needed considering the existing evidence in the literature when related to other outcomes.

Key-words: Obesity; Prebiotics; Synbiotics; Thyroid Stimulating Hormone; Parathormone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Projeto temático do programa de Pós-graduação em Nutrição na linha de pesquisa II, período de realização de 2014-2018	23
Figura 2 - Etiologia das alterações nos níveis de hormônios tireoidianos na obesidade	35
Figura 3 - Resposta inflamatória intestinal relacionada à obesidade e disbiose	38
Figura 4 - Produtos metabólitos produzidos a partir da alimentação ...	40
Figura 5 - Obesidade, processo inflamatório e resistência à insulina...	41
Figura 6 - Delineamento do estudo com os momentos experimentais .	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –Principais gêneros e espécies bacterianas utilizadas como probiótico	46
Quadro 2 –Informação da composição (FiberFOS®)	56
Quadro 3 –Informações nutricionais do prebiótico (FiberFOS®)	57
Quadro 4 –Informação da composição (Simbioflora®).....	57
Quadro 5 –Informações Nutricionais do Simbiótico (Simbioflora®)...	58
Quadro 6 –Classificação do estado nutricional segundo o Índice de Massa Corporal	61
Quadro 7 –Variáveis de exposição, desfecho, controle e de caracterização da amostra, unidades de medida e respectiva classificação teórica para as análises estatísticas	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM 1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM 2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
D1	Deiodinase iodotironina tipo I
D2	Deiodinase iodotironina tipo II
ECR	Ensaio clínico randomizado e controlado
FOS	Fruto-oligossacarídeo
GLP-1	Glucagon semelhante à peptídeo-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i> , em inglês)
GLUT	Transportador de glicose (<i>Glucose transporter</i> , em inglês)
GOS	Galacto-oligossacarídeo
HTs	Hormônios Tireoideos
HPTP	Hiperparatireoidismo Primário
HU/UFSC	Hospital Universitário Universidade Federal de Santa Catarina
H2S	Sulfeto de Hidrogênio
ISAPP	Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (<i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i> , em inglês)
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS-1	Substrato do receptor de insulina-1 (<i>Insulin Receptor Substrate-1</i> , em inglês)
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade (<i>Low Density Lipoproteins</i> , em inglês)
LPS	Lipopolissacarídeo
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa B (<i>Nuclear Factor kappa B</i> , em inglês)
NIS	Simportador de sódio-iodeto (<i>Sodium-iodide symporter</i> , em inglês)
NTIS	Síndrome da Doença Não Tireoidiana (<i>Nonthyroidal Illness Syndrome</i> , em inglês)
PAMPs	Padrões moleculares associados à patógenos (<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i> , em inglês)

PCR	Proteína C-Reativa
PC1	Pro-Hormônio Convertases 1
PRRs	Receptor de Reconhecimento de Padrões (<i>Pattern Recognition Reiver</i> , em inglês)
PTH	Hormônio da paratireoide ou Paratormônio
PYY	Peptídeo YY
PUFA	Ácidos Graxos Poli-insaturados (<i>Polyunsaturated fatty acids</i> , em inglês)
P13K	Fosfoinositídeo 3-quinase (<i>Phosphoinositide 3-kinase</i> , em inglês)
RXR	Receptor do Retinoide X
STAT3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3
TG	Tiroglobulina
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa (<i>Tumor necrosis factor-alpha</i> , em inglês)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLR	Receptor do tipo Toll (<i>Tool-like receptor</i> , em inglês)
TPO	Tireoperoxidase
TRH	Hormônio estimulante de tireotrofina
TR	Hormônio Tiroidiano
TSHR	Receptor estimunante do hormônio da tireoide (<i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor</i> , em inglês)
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
T4	Tiroxina
T3	Tri-iodotironina
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
WGO	Organização Mundial de Gastroenterologia (<i>World Gastroentorology Organization</i> , em inglês)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	25
2.1	OBESIDADE	25
2.1.1	Conceito de obesidade	25
2.1.2	Diagnóstico	28
2.1.3	Epidemiologia	28
2.1.4	Tratamento	29
2.2	OBESIDADE, HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREOIDE E PARATORMÔNIO	30
2.2.1	Anatomia e Fisiologia	30
2.2.2	Controle da síntese hormonal.....	31
2.2.3	Obesidade e regulação hormonal	33
2.3	MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE	37
2.3.1	Microbiota intestinal e metabolismo.....	39
2.3.2	Microbiota intestinal, hormônio estimulante da tireoide e paratormônio	41
2.4	PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS.	44
3	JUSTIFICATIVA, ORIGINALIDADE E RELEVÂNCIA	47
4	OBJETIVOS	49
4.1	OBJETIVO GERAL.....	49
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
5	HIPÓTESES	51
6	SUJEITOS E MÉTODOS	53
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	53
6.2	AMOSTRA DO ESTUDO	53
6.2.1	Cálculo do tamanho da amostra	54
6.3	PROTOCOLO DO ESTUDO.....	55
6.3.1	Momentos do estudo.....	55
6.3.2	Randomização e mascaramento	55
6.3.3	Caracterização dos suplementos nutricionais.....	56
6.3.4	Desfechos	58
6.3.5	Instrumentos e técnicas de coleta de dados	59
6.3.5.1	<i>Caracterização dos indivíduos</i>	59
6.3.5.2	<i>Coleta e preparo do material biológico</i>	59
6.3.5.3	<i>Determinação de indicadores antropométricos do estado nutricional</i>	60
6.4	PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	61
6.5	TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	61

6.5.1	Variáveis de exposição, desfecho, controle e de caracterização.....	61
6.5.2	Análises estatísticas	63
7	RESULTADOS.....	65
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
	APÊNDICE A – ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES DURANTE O PERÍODO DA SUPLEMENTAÇÃO	103
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	104
	APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS	109
	APÊNDICE D – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E LABORATORIAL.....	110
	APÊNDICE E – PARÂMETROS CLÍNICOS	111
	APÊNDICE F – FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE INGESTÃO DO SUPLEMENTO.....	112
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA.....	113

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo (WHO, 2008). A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso; e mais de 700 milhões, obesos (ABESO, 2018).

No Brasil, a obesidade vem crescendo cada vez mais. Alguns levantamentos apontam que mais de 50% da população está acima do peso, ou seja, na faixa de sobrepeso e obesidade. Já nos estados da região sul do país, 56,08% da população adulta está acima do peso (IBGE, 2010).

A etiologia da obesidade é complexa, crônica, inflamatória, endócrino-metabólica e originária de muitos fatores, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida, fatores emocionais e socioeconômicos. É uma doença de elevada morbiletalidade, já que favorece ou agrava inúmeras outras condições patológicas: cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial, acidentes vasculares encefálicos, dislipidemias, hiperuricemia, alguns tipos de câncer, litíase biliar, problemas osteoarticulares, dermatológicos, respiratórios, hepáticos, renais, entre outros (ABESO, 2009).

O peso excessivo, a composição corporal e hormônios da tireoide parecem estar intimamente relacionados. Os hormônios tireoidianos regulam o metabolismo basal, a termogênese e desempenham um papel importante no metabolismo dos lipídios e da glicose, na ingestão de alimentos e na oxidação das gorduras (ROSENBAUM, 2000).

A obesidade leva à hipertrofia dos adipócitos com disfunção consequente do tecido adiposo branco, resultando no desenvolvimento de hipóxia, estresse oxidativo e inflamação. Devido ao papel endócrino do tecido adiposo e sua importância na homeostase, a disfunção deste tecido na obesidade contribui para as alterações do metabolismo em vários órgãos e sistemas (BÉTRY et al., 2015).

A etiologia dessas alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano na obesidade ainda não está clara. No entanto, vários mecanismos foram propostos, entre os quais aqueles relacionados ao processo adaptativo para aumentar o gasto energético, a influência da leptina, mudanças na atividade das deiodinases, a presença ou resistência periférica aos hormônios tireoidianos, à inflamação crônica de baixo grau e à presença de resistência à insulina (FONTENELLE et al., 2016).

A exposição da mucosa intestinal ao lipopolissacarídeo (LPS) presente na inflamação de baixo grau e na disbiose intestinal, pode

participar na patogênese dessa alteração hormonal, pela endotoxemia e pela indução de citocinas que inibem a deiodinase iodotironina tipo I hepática (D1), que converte T4 em T3 e induz a iodotironina tipo II deiodinase (D2) no hipotálamo médio-basal e glândula pituitária anterior. A indução de D2, que converte T4 em T3, no sistema nervoso central pode causar supressão do hormônio estimulante de tireotrofina (TRH) e consequente supressão de liberação de hormônio estimulante da tireoide (TSH) (KUNC; GABRYCH; WITKOWSKI, 2016).0

O sistema complexo e dinâmico que caracteriza a microbiota intestinal, tem a composição influenciada por fatores como consumo alimentar de fibras, gordura, açúcar, exposição à fármacos como antibióticos, ocorrência de infecções, estresse, genética e estilo de vida, podendo variar também de acordo com a distribuição no trato gastrointestinal (BOULANGÉ et. al., 2016).

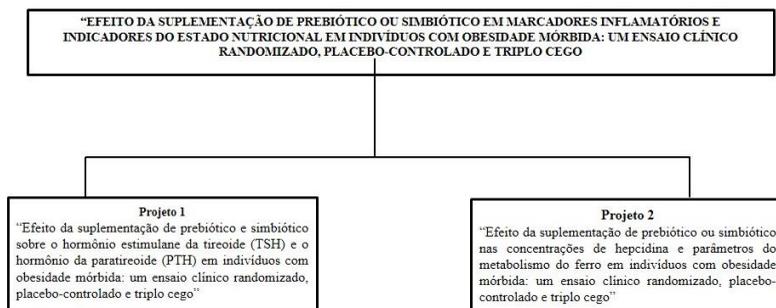
O desequilíbrio desse ecossistema, ou seja, quando as bactérias patobiontes que são gêneros pró-inflamatórios se apresentam em maior número em relação às bactérias simbiotes que possuem característica de regulação inflamatória, representando a disbiose. Quando ocorre disbiose, a permeabilidade intestinal é aumentada, assim como a endotoxemia, a adiposidade, a produção das citocinas pró-inflamatórias e a sensibilidade à insulina é alterada, favorecendo a ocorrência das doenças metabólicas, autoimunes, cardiovasculares, inflamatórias intestinais, Diabetes *Mellitus* do tipo 2 ou piora do prognóstico da Diabetes *Mellitus* tipo 1, podendo ainda contribuir para doenças do sistema nervoso central (SNC), bem como a depressão (FOSTER; MCVEY NEUFELD, 2013; JIANG et al., 2015; WANG; KASPER, 2014).

Entre os enfoques dietoterápicos presentes nessa conjuntura para modular a composição da microbiota estão os prebióticos e os simbióticos. A *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)* atualizou a definição de prebiótico como sendo “um substrato que é utilizado seletivamente por micro-organismos hospedeiros que conferem um benefício para a saúde”, como os já conhecidos inulina, oligofrutose, galacto-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeos e adicionalmente nesse novo consenso são citados os polifenóis e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (GIBSON et al, 2017). Já os simbióticos são produtos que contém prebióticos e probióticos, que são micro-organismos vivos que conferem benefícios ao hospedeiro quando administrado em quantidades adequadas, são exemplos: *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* (GUARNER. et al., 2012).

Assim, o uso de suplementos alimentares com prebióticos e simbióticos para restaurar o equilíbrio da flora intestinal pode afetar positivamente o metabolismo do hospedeiro, representando uma estratégia de tratamento potencial para indivíduos com distúrbios cardiometabólicos e do sistema imunológico (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2014).

Esta pesquisa faz parte de um projeto temático (projeto chapéu) intitulado “Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em marcadores inflamatórios e indicadores do estado nutricional em indivíduos com obesidade mórbida: um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e triplo cego” do programa de Pós-graduação em Nutrição (FIGURA 1), na linha de pesquisa II – Estudo dietético e bioquímico relacionado com o estado nutricional, sob coordenação do Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade.

Figura 1- Projeto temático do programa de Pós-graduação em Nutrição na linha de pesquisa II, período de realização de 2014-2018.



2.REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 OBESIDADE

2.1.1 Conceito de obesidade

A etiologia da obesidade é complexa, crônica, inflamatória, endócrino-metabólica e originária de muitos fatores, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida, fatores emocionais e socioeconômicos (ABESO, 2009). A etiologia da obesidade é multifatorial, entretanto, pode-se citar:

a) Ambiente e estilo de vida

A diminuição dos níveis de atividade física e o aumento da ingestão calórica advindos do mundo moderno, são os fatores ambientais mais fortes para o estímulo ao desenvolvimento da obesidade. Há três componentes primários no sistema neuroendócrino envolvidos com a obesidade: o sistema aferente, que envolve a leptina e outros sinais de saciedade e de apetite de curto prazo; a unidade de processamento do sistema nervoso central; e o sistema eferente, um complexo de apetite, saciedade, efetores autonômicos e termogênicos, que leva ao estoque energético. O balanço energético pode ser alterado por aumento do consumo calórico, pela diminuição do gasto energético ou por ambos (ABESO, 2016).

A maior taxa de aumento da obesidade ocorre em populações com maior grau de pobreza e menor nível educacional. Pode-se explicar essa associação pela maior palatabilidade e pelo baixo custo de alimentos de grande densidade energética, e também associado à insegurança alimentar. Nas últimas décadas, a população está aumentando o consumo de alimentos com alta densidade calórica, alta palatabilidade, baixo poder sacietógeno e de fácil absorção e digestão. Estas características favorecem o aumento da ingestão calórica e, portanto, contribuem para o desequilíbrio energético. Mudanças sócio-comportamentais da população também estão implicadas no aumento da ingestão alimentar e, portanto no aparecimento da obesidade. A diminuição do número de refeições realizadas em casa, o aumento compensatório da alimentação em redes de *fast food* e o aumento do tamanho das porções “normais” levam ao aumento do conteúdo calórico de cada refeição (ABESO, 2016).

b) Apetite, recompensa e emoções

O sistema nervoso central (SNC) possui circuitos que controlam o apetite, quando desregulado, ocorrem mudanças no seu controle

homeostático. Algumas redes, como a de recompensa, emoção, memória, atenção e o controle cognitivo desempenham um papel importante no controle do apetite em humanos. O hipotálamo regula a ingestão e o gasto de energia homeostática, integrando essa resposta com sinais hormonais da periferia e comunicando ao resto do SNC. Outras moléculas periféricas podem atuar em áreas do cérebro, como o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e seus análogos, que demonstraram atuar nas redes de atenção e recompensa. Outro sistema neural, como o de recompensa tem sido sugerido estar na raiz da obesidade, visto que a comida é naturalmente gratificante e este sistema pode estar alterado em pacientes com obesidade, acarretando ou exacerbando o ganho de peso (TUULARI, 2015).

As duas teorias primárias relacionadas a recompensa e obesidade são de que uma hiporresponsividade no sistema de recompensas ocasiona com que os indivíduos procurem alimentos altamente recompensadores, com alto teor de gordura ou alto teor calórico. Pode existir ainda uma hiper-responsividade da sensação de recompensa que induz os indivíduos a comerem cada vez mais alimentos altamente palatáveis que promovem a sensação de bem-estar. Estas teorias são suportadas pela menor disponibilidade observada de receptores de dopamina recompensadora-D2 em indivíduos com obesidade e frequentemente com algum diagnóstico de origem emocional (BAIK, 2013).

As emoções também são reguladoras potentes do apetite pois humor deprimido e ansiedade são comorbidades frequentemente relacionadas a obesidade. Da mesma forma, estresse também é conhecido por causar alterações no apetite. Assim, recompensa, emoção e memória podem influenciar o desenvolvimento da obesidade (POTENZA, 2014).

c) Genética e obesidade

Apesar de a maioria dos indivíduos ser exposto a fatores ambientais e de alteração de apetite, como o maior consumo energético e redução da atividade física, nem todas as pessoas apresentam a obesidade, sugerindo também, a existência de diferenças genéticas cujo mecanismos predispõem certos indivíduos ao desenvolvimento desta doença. Muitos genes foram identificados como potencialmente contribuintes para a obesidade e possivelmente agindo em combinação, como as mutações monogênicas na formação de leptina ou no receptor de leptina e também no receptor da melanocortina-4. Existem também as formas de origem síndrômicas da obesidade relacionados e distúrbios genéticos que incluem um conjunto distinto de fenótipos clínicos como

Prader-Willi, Tumor de Wilms, anomalias geniturinárias e Síndromes de Cohen (BAIK, 2013).

d) Epigenética e obesidade

Fatores epigenéticos, tais como metilação do DNA, expressão de microRNAs e microRNAs não-codificantes, já foram reconhecidos como alterações causadoras da obesidade. Diferentemente da genética, a epigenética é suscetível a mudanças durante toda a vida e com modificações de estilo de vida. Assim as pesquisas objetivam essa lacuna do conhecimento, para entender as interações complexas entre gene-ambiente que contribuem para a obesidade, podendo ser alvos de tratamento (JAGRITI et al., 2017).

e) Alterações endocrinológicas

Além da genética, a obesidade também é originária de alguns outros fatores, como as causas neuroendócrinas, que incluem o hipotireoidismo, Doença de Cushing, pseudo-hipoparatiroidismo, deficiência de hormônio de crescimento, causas hipotalâmicas e Síndrome do Ovário Policístico (JAGRITI et al., 2017).

f) Fármacos obesogênicos

Muitos medicamentos utilizados para tratamento de condições além da obesidade podem contribuir para aumento de peso ou para exacerbação do ganho de peso em indivíduos suscetíveis. Entre os medicamentos estão os antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivante e estabilizador do humor, drogas hipoglicemiantes, também é comum observar ganho de peso com o uso de corticosteroides, insulina, benzodiazepínicos, anti-hipertensivos, anti-histamínicos, assim como medicamentos anti-retrovirais e inibidores de protease (ABESO, 2016).

g) Redução do sono

A privação do sono provoca diminuição da secreção de leptina e TSH, aumento dos níveis de grelina e diminuição da tolerância à glicose em animais e em seres humanos. O número de horas de sono por noite está inversamente relacionado ao IMC e obesidade, tanto em adultos como em crianças. A melatonina secretada na glândula pineal funciona como um hormônio cronobiótico, desempenhando um papel importante na regulação da ordem temporal interna circadiana. A melatonina atua regulando a expressão de GLUT4 e da fosforilação do receptor de insulina e de substratos intracelulares da via de sinalização de insulina. A melatonina é responsável, em parte, pela distribuição diurna de processos metabólicos para que a fase de atividade alimentar esteja associada com alta sensibilidade à insulina durante o dia (na vigência de luz e na ausência de melatonina), e a fase de jejum esteja sincronizado

com a resistência à insulina durante a noite (na ausência de luz com secreção de melatonina pela pineal). A redução na produção de melatonina, tal como durante o envelhecimento, o trabalho em plantões noturnos ou ambientes cada vez mais iluminados durante a noite induz a resistência à insulina, intolerância à glicose, perturbações do sono, e a desorganização circadiana metabólica caracterizando um estado de cronoruptura que acarreta à obesidade (ABESO, 2016).

h) Infecções

As vias inflamatórias e o aumento dos níveis de citocinas e resistência à insulina estão intimamente relacionados à obesidade. Os vírus obesogênicos atacam o sistema nervoso central e podem promover a obesidade, outros afetam diretamente os adipócitos, estimulam as enzimas e os fatores de transcrição que causam acúmulo de triglicérides e a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros (ABESO, 2016).

2.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da obesidade é realizado a partir do cálculo do IMC de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela OMS: 30 a 34,9 kg/m² classifica-se o indivíduo com Obesidade Grau I; 35 a 39,9 kg/m² com Obesidade Grau II; e acima ou igual ao IMC 40 kg/m² como Obesidade Grau III (WHO, 1995).

O IMC não distingue massa gordurosa de massa magra, podendo ser menos preciso em indivíduos mais idosos, em decorrência da perda de massa magra e diminuição do peso, e superestimado em indivíduos com maior quantidade de massa muscular. O IMC não reflete a distribuição da gordura corporal (ABESO, 2016).

2.1.3 Epidemiologia

O IMC além de refletir a massa corporal, correlaciona-se com o grau de obesidade e é um preditor significativo de mortalidade com uma redução na sobrevivência mediana em aproximadamente 2 a 4 anos para pessoas com um IMC de 30 a 35 kg / m², 8 a 10 anos com um IMC de 40 a 45 kg / m² (WHITLOCK, 2009).

O aumento da prevalência da obesidade ocorre paralelamente ao aumento da prevalência de outras condições médicas consideradas como comorbidades, incluindo diabetes, acidente vascular cerebral, doença cardiovascular, hiperlipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica,

doença pulmonar, síndrome do ovário policístico (SOP) e osteoartrite (CAWLEY, 2012).

A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo (WHO, 2008). A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso; e mais de 700 milhões, obesos. No Brasil, a obesidade vem crescendo cada vez mais. Alguns levantamentos apontam que mais de 50% da população está acima do peso, ou seja, na faixa de sobrepeso e obesidade (ABESO, 2018).

Segundo dados da VIGITEL 2014 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) a Região Sul foi a que apresentou a maior frequência de obesidade: 15,9% nos homens e 19,6% nas mulheres. Em Florianópolis, os dados mostram que 14% da população tem obesidade (BRASIL, 2015).

2.1.4 Tratamento

O tratamento da obesidade é complexo e deve ser multidisciplinar. Consiste em mudanças no estilo de vida, com cuidados nutricionais com prescrição dietética controlada de energia e ajustada para as comorbidades pré-existentes, melhora na qualidade dos alimentos ingeridos e estímulo ao exercício e aumento do gasto energético. Deve-se criar um déficit de 500 a 1.000 kcal do valor energético diário objetivando uma diminuição de 0,5 a 1 kg por semana. A distribuição de nutrientes em um planejamento alimentar também deve ser considerada, sendo composto por 20% a 30% de gorduras, 55% a 60% de carboidratos e 15% a 20% de proteínas, promovendo maior aderência e adequação (ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS, 2016).

O tratamento farmacológico só deve existir quando acompanhado dessas mudanças comportamentais, e indicado conforme os critérios já estabelecidos, como: a) IMC maior ou igual a 30 kg/m², b) IMC maior ou igual a 25 ou 27 kg/m² na presença de comorbidades, e c) falha em perder peso com o tratamento não farmacológico. Entre os fármacos aprovados no Brasil estão a Sibutramina[®], Orlistate[®] e Liraglutida[®]. Outros medicamentos que promovem a perda de peso mesmo sem ser a indicação primária da bula são: Fluoxetina[®], Topiramato[®], associação de Bupropiona[®] e Naltrexona[®] e Dimesilato de lisdexanfetamina[®] (ABESO, 2016).

Outro tratamento, quando ocorre a falha no tratamento clínico, é a cirurgia bariátrica, proporcionando aos pacientes melhoras das

comorbidades e redução da mortalidade. Para ser submetido ao processo terapêutico-cirúrgico, o indivíduo deve ser incluso nos seguintes critérios: a) idade de 18 a 65 anos; b) IMC maior a 40 kg/m² ou 35 kg/m² com uma ou mais comorbidades graves relacionadas com a obesidade; c) documentação de que os pacientes não conseguiram perder peso ou manter a perda de peso apesar de cuidados multiprofissionais apropriados realizados regularmente há pelo menos dois anos (dietoterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física) (ABESO, 2016).

2.2 OBESIDADE, HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREOIDE E PARATORMÔNIO

2.2.1 Anatomia e Fisiologia

A glândula tireoide situa-se no terço inferior do pescoço, imediatamente por baixo da laringe, revestindo a parte anterior da traqueia, ao nível das vértebras C5 – T1. Localiza-se entre os músculos esterno-tiroideu e esterno-hioideo. É um órgão bastante vascularizado, suprido pelas artérias tireóideas superior e inferior, e drenado pelo plexo venoso tiroideu constituído pelas veias tireóideas superior, média e inferior. A secreção endócrina desta glândula é controlada hormonalmente pelo eixo hipotálamo hipófise-tireoide. A sua forma assemelha-se a uma borboleta, pois é constituída por dois lobos laterais, cada um com cerca de 4 a 6 cm de comprimento, 1,5 cm de largura e 2 a 3 cm de espessura, situados em ambos os lados da traqueia e unidos por uma estreita porção de tecido, denominada istmo. A glândula é rodeada por uma camada de tecido conjuntivo, da qual saem finos septos que atravessam o interior da tireoide e a dividem em inúmeros pequenos lóbulos. Por sua vez cada um destes pequenos lóbulos é constituído por dezenas de pequenas vesículas esféricas denominadas folículos. São estas as verdadeiras unidades funcionais da glândula, cuja função é sintetizar os principais hormônios da tireoide – a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). A tireoide, à semelhança de todas as glândulas, é um órgão extremamente vascularizado por uma extensa rede capilar sanguínea e linfática que rodeia os folículos. Esta configuração facilita o transporte de substâncias entre as glândulas endócrinas e o sangue (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2004).

As glândulas paratireoides são quatro pequenas formações arredondadas ou ovais medindo 3 x 6 mm, com um peso total de 25 a 40 mg. Individualmente são os órgãos menores de todo o corpo.

Localizam-se na face posterior da tireoide, nos pólos superiores e inferiores da glândula, geralmente na cápsula que reveste os lóbulos da tireoide, embora algumas vezes se situem no interior da glândula. Cada glândula paratireoides está envolvida por uma cápsula de tecido conjuntivo. As paratireoides são irrigadas por uma vasta rede vascular responsável pela distribuição do paratormônio no organismo (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2004).

2.2.2 Controle da síntese hormonal

A atividade da glândula tireoide é predominantemente regulada pela concentração dos hormônios glicoproteicos hipofisários. O TSH é um hormônio produzido pela hipófise, que recebe sinais do hipotálamo para estimular a liberação de hormônios tireoideos (HTs). O TSH apresenta receptores nas células da tireoide e estimula a glândula a produzir e libertar hormônios. Os efeitos do TSH incluem: aumento da transcrição de genes da tiroglobulina (Tg), da tireoperoxidase (TPO) e do co-transportador de sódio/iodeto e aumento da produção de peróxido de hidrogênio. Por sua vez a síntese e liberação de TSH é estimulada pelo hormônio estimulante de tireotrofina (TRH), um tripeptídeo que é secretado pelos neurônios hipotalâmicos e que apresenta receptores nas células da hipófise anterior (GREENSPAN, 2004).

A produção de TSH e TRH é controlada pelos níveis de T3 e T4 no sangue por um mecanismo retroativo negativo clássico (feedback negativo). Quando os níveis de T3 e T4 no sangue aumentam inibem a produção de TRH e TSH que assim deixam de estimular as células da tireoide diminuindo a síntese de HTs. Quando os níveis de T3 e T4 diminuem, o controle retroativo deixa de ter efeito na produção de TSH e TRH, voltando a existir estimulação das células da tireoide. A este mecanismo de controle destes hormônios dá-se o nome de eixo hipotálamo – hipófise - tireoide (GREENSPAN, 2004).

O hipertireoidismo é o resultado de um aumento da atividade da tireoide e de uma produção hormonal excessiva. Os sinais e sintomas do hipertireoidismo são atribuídos aos efeitos do excesso de hormônios da tireoide na circulação. A gravidade dos sinais e sintomas pode estar relacionada com a duração de doença, a magnitude do excesso de hormônios e com a idade do indivíduo. Alguns dos sintomas e sinais são: palpitações e taquicardia, perda de peso associado a um aumento de apetite, alterações na visão, fadiga e fraqueza muscular, aumento da glândula e paralisia súbita (ECKSTEIN et al., 2009).

O hipotireoidismo é o resultado de uma produção insuficiente ou de ausência de produção de hormônios da tireoide, podendo este ser congênito ou adquirido. As causas mais frequentes de hipotireoidismo adquirido primário são: remoção cirúrgica total ou parcial da glândula da tireoide (tireoidectomia total ou parcial), tireoidite autoimune como a doença de Hashimoto e tratamentos com iodo radioativo. O hipotireoidismo secundário pode manifestar-se devido a: disfunção da hipófise ou a excesso de iodo e pode ser induzido por alguns medicamentos como o lítio. O déficit de hormônios da tireoide, característico do hipotireoidismo, provoca no organismo uma série de alterações como: fadiga, aumento de peso e retenção de líquidos, pele seca, intolerância ao frio, pele amarela, queda de cabelo, bócio, obstipação, depressão, hiperlipidemia, bradicardia, mialgias, infertilidade e períodos menstruais irregulares, diminuição da capacidade concentração entre outros (GRANDGEAN, AUBRY, 2009).

No diagnóstico laboratorial, são analisadas as concentrações séricas de TSH, de T4 e T3 livres. Verifica-se um aumento da TSH e uma diminuição da T4 livre e T3 livre. O tratamento do hipotireoidismo faz-se utilizando hormônio sintético Levotiroxina®.

As glândulas paratireoides produzem PTH que é responsável por manter a concentração de cálcio no sangue, de modo a manter a relação de cálcio / fósforo (Ca:P) em quantidades adequadas nos líquidos extracelulares. O PTH é um polipeptídeo de cadeia simples com 84 aminoácidos e deriva do pró-paratormônio. O hormônio maduro é armazenado no aparelho de Golgi, em vesículas secretoras, sendo libertadas posteriormente na corrente sanguínea por exocitose. A sua produção é contínua e o seu controle está dependente dos níveis de cálcio na corrente sanguínea. É responsável por regular a concentração de cálcio e fósforo na corrente sanguínea, importante na excitação neuromuscular. O aumento da concentração de PTH tem como consequências: aumento da concentração de cálcio e fósforo no sangue, aumento da eliminação de fosfatos pela urina e diminuição na deposição no osso sob a forma de fosfato de cálcio (BROWN, 2002).

A composição corporal e hormônios da tireoide parecem estar intimamente relacionados. Os hormônios tireoidianos regulam o metabolismo basal, a termogênese e desempenham um papel importante no metabolismo dos lipídios e da glicose, na ingestão de alimentos e na oxidação das gorduras. A disfunção tireoidiana está associada a alterações no peso e composição corporal, temperatura e gasto energético total e em repouso (GER) independente da atividade física. O hipotireoidismo está associado à diminuição da termogênese,

diminuição da taxa metabólica e também se correlaciona com um maior IMC e uma maior prevalência de obesidade (ROSENBAUM, 2000).

2.2.3 Obesidade e regulação hormonal

A obesidade leva à hipertrofia dos adipócitos com disfunção consequente do tecido adiposo branco, resultando no desenvolvimento de hipóxia, estresse oxidativo e inflamação. Devido ao papel endócrino do tecido adiposo e sua importância na homeostase, a disfunção deste tecido na obesidade contribui para alterações do metabolismo em vários órgãos e sistemas. A relação entre obesidade e tireoide é complexa e bidirecional. Na literatura, está explanado que a disfunção nessa glândula (hipotireoidismo ou hipertireoidismo) resulta em mudanças no peso corporal devido à participação dos hormônios tireoidianos no controle da termogênese e do apetite. No entanto, pesquisas recentes mostraram que o excesso de peso também podem influenciar a função tireoidiana, com a presença de hipertireotropinemia, com ou sem alterações nas concentrações de T3 e T4, sendo geralmente observada em indivíduos obesos eutireoidianos (BÉTRY et. al., 2015).

Neste sentido, a disfunção do tecido adiposo como principal fator responsável pelas mudanças na homeostase dos hormônios tireoidianos é sugerida, pois também pode ser confirmado pela observação de que a perda de peso reverte ou atenua essas mudanças. Estudos longitudinais estabeleceram a relação entre as concentrações dos hormônios tireoidianos e as alterações de peso corporal ao longo do tempo. Bjergved et al. (2014) observaram que o aumento de 1mU/L de TSH associou-se a ganho de peso de 0,6 kg para mulheres e 0,7 kg para homens.

A etiologia dessas alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano na obesidade ainda não está clara. No entanto, vários mecanismos foram propostos, entre os quais aqueles relacionadas ao processo adaptativo para aumentar o gasto energético, a influência da leptina, mudanças na atividade das deiodinases, a presença ou resistência periférica aos hormônios tireoidianos, à inflamação crônica de baixo grau e à presença de resistência à insulina (FONTENELLE et al., 2016).

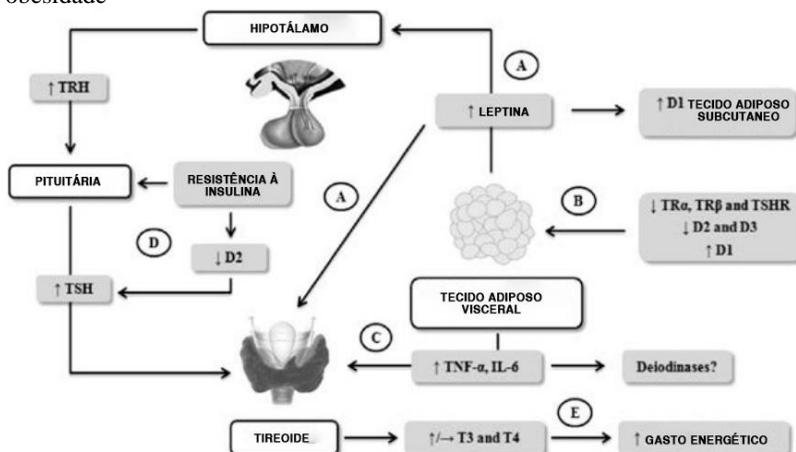
O aumento do TSH sérico e níveis de T3 são observados em indivíduos obesos, esse fator ocorre para promover o aumento do gasto energético e minimizar o ganho de peso. Esta suposição é justificada pelo papel dos hormônios tireoidianos na aceleração do metabolismo energético e turnover do ATP, especialmente na indução da

termogênese, estimulando a expressão e atividade da proteína desacopladora de energia (UCP) (BASTEMIR et. al., 2007).

Na obesidade, a presença de hiperleptinemia é outro importante fator para a manifestação de alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. Isto é devido ao papel regulador da leptina, que promove a expressão e síntese de TRH no núcleo hipotalâmico paraventricular (via direta) e núcleo arqueado (via indireta), estimula a secreção de TSH pela glândula pituitária que pode favorecer o aumento dos níveis séricos desse hormônio em indivíduos obesos. No núcleo hipotalâmico paraventricular, a leptina, através de seu receptor, ativa a fosforilação do fator de transcrição STAT3 (transdutor de sinal e ativador de transcrição 3), favorecendo a sua ligação à região promotora do gene que codifica para TRH. Além disso, a leptina também promove a síntese de TRH no nível pós-translacional induzindo, via STAT3, expressão das enzimas pro-hormônio convertases 1 (PC1), que participam da clivagem proteolítica do pró-TRH em sua forma biologicamente ativa (GHAMARI-LANGROUDI et al., 2010).

Em suma, como expresso na Figura 2, a etiologia das alterações nos níveis de hormônios tireoidianos na obesidade é decorrente da hiperleptinemia que estimula a síntese e secreção de TRH e TSH enquanto simultaneamente modula a capacidade de resposta da glândula tireóide TSH, inibindo a captação de iodeto e a expressão do simportador sodio/iodeto e tiroglobulina. Além disso, a leptina influencia a atividade das deiodinases, em particular a D1 no tecido adiposo subcutâneo. A mudança na expressão e atividade das enzimas deiodinases, TR α e TR β receptores e TSHR promovem um estado de resistência à ação dos hormônios da tireóide. As adipocinas inflamatórias comprometem a função tireoidiana, contribuindo para mudanças morfológicas na glândula. A resistência à insulina na obesidade parece contribuir para a redução da atividade de D2 em células tireotróficas, levando ao hipotireoidismo tecidual e subsequente aumento na síntese de TSH. Todos esses mecanismos levam a alterações nos níveis séricos de TSH, T3 e T4, o que pode levar ao aumento de síntese afetando a regulação metabólica dos tecidos do corpo (FONTENELLE et al., 2016).

Figura 2- Etiologia das alterações nos níveis de hormônios tireoidianos na obesidade



Fonte: Traduzido de Fontenelle *et al.* (2016).

Já a inflamação crônica de baixo grau, que é uma característica da obesidade, também parece estar relacionado à disfunção tireoidiana. No estudo de Roef *et al.* (2014) em adultos eutireoidianos, uma correlação positiva foi observada entre a razão T3/T4 livre e as concentrações séricas de interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), independentemente do peso corporal e circunferência da cintura. As citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e IL-1 e IL-6, podem inibir a expressão de RNAm do simportador sódio/iodeto comprometendo assim a atividade de captação de iodeto nas células da tireoide humana. Estas adipocinas ainda podem induzir vasodilatação e promover o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos na tireoide contribuindo para mudanças morfológicas nessa glândula. Outro aspecto importante é que a inflamação também pode afetar função tireoidiana, regulando a expressão e/ou atividade de deiodases em diferentes tecidos do corpo (LONGHI; RADETTI, 2013).

A resistência à insulina é um distúrbio comum na obesidade e é caracterizada por ação prejudicada da insulina em órgãos metabolicamente ativos e tecidos. A relação entre esse distúrbio metabólico e níveis de hormônios tireoidianos tem sido amplamente investigado pela forte associação de hormônios tireoidianos e homeostase da glicose e também pela influência da insulina nas funções das regiões-alvo do cérebro, como o hipotálamo. A resistência à insulina na obesidade parece contribuir para a redução da atividade de D2 nas

células tireotróficas, levando ao hipotireoidismo tecidual e subsequente aumento na síntese de TSH. Sabe-se que o T3 regula o processos metabólicos de gliconeogênese e secreção de insulina; no entanto, os mecanismos precisos pelos quais o concentrações desse hormônio podem influenciar a homeostase da glicose em indivíduos obesos ainda não foram elucidadas (FONTENELLE et al., 2016).

As doenças da paratireóide englobam várias condições patológicas caracterizadas por distúrbios da homeostase do cálcio devido a alterações na secreção ou ação do PTH. As glândulas paratireóides são dedicadas ao controle do metabolismo mineral através do PTH. De fato, várias evidências epidemiológicas e investigações *in vitro* sugerem que o PTH desempenha um papel na modulação da energia corporal e do metabolismo. Esta função não clássica do PTH está emergindo de estudos epidemiológicos na população geral, onde os níveis circulantes de PTH estão positivamente associados com um perfil metabólico negativo e um risco aumentado de doenças cardiovasculares. O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é definido como hipercalcemia com níveis aumentados ou inapropriadamente normais de hormônio paratireoidiano (CORBETTAA; MANTOVANIB; SPADA, 2018).

Em meta-análise realizada em 17 estudos elegíveis, incluindo 617 pacientes com HPTP e 1.248 controles confirmaram que os pacientes com HPTP têm um peso corporal ou índice de massa corporal significativamente maior em comparação aos controles. Nesse estudo também, a obesidade não estava relacionada à deficiência de vitamina D nem ao aumento dos níveis séricos de cálcio (BOLLAND et al., 2005).

A ligação entre obesidade e PTH é apenas parcialmente compreendido. Foi proposto que o excesso de PTH pode promover ganho de peso aumentando o influxo de cálcio nos adipócitos e diminuindo a resposta lipolítica às catecolaminas. Por sua vez, a obesidade modula a apresentação clínica do HPTP independentemente do grau de hipercalcemia: pacientes obesos com HPTP apresentam um fenótipo mais grave em comparação com pacientes com HPTP com índice de massa corpórea normal, com aumento do peso do tumor da paratireoide, níveis mais altos de PTH, apesar de níveis semelhantes de cálcio e vitamina D, hipercalciúria mais grave, nefrolitíase e depressão, enquanto estão protegidos contra a osteoporose (BROWN, 2002). Em um estudo de caso-controlado em mulheres obesas sem HPFT, a análise de regressão múltipla demonstrou que a leptina sérica é a maior variável preditiva para os níveis de PTH, sugerindo que a leptina pode afetar a secreção de PTH (CORBETTAA; MANTOVANIB; SPADA, 2018). A síntese e secreção de paratormônio (PTH) é maior naqueles indivíduos

com vitamina D deficiente. Tanto o PTH quanto o 25(OH)D desempenham papéis importantes na homeostase do cálcio. No rim, o PTH desencadeia a hidroxilação do 25(OH)D para a sua forma ativa, 1 α , 25-dihidroxi-vitamina D (1 α , 25 (OH) 2D), que aumenta a absorção intestinal de cálcio. O PTH aumenta a atividade dos osteoclastos e a excreção urinária de fósforo, tendo assim um impacto na densidade óssea. Baixo teor de cálcio na dieta, perda de massa muscular esquelética, primária ou secundária ao hipertireoidismo, doença renal crônica (DRC) ou status inadequado de vitamina D podem ser independentes contribuintes para altas concentrações séricas de PTH. Assim, o aumento da adiposidade é relatado como positivamente associado aos níveis séricos de PTH e inversamente associado aos níveis séricos de 25OHD. A explicação atual para esse fenômeno é o aumento do sequestro de 25(OH)D em excesso de gordura subcutânea, diminuindo a biodisponibilidade da vitamina D para a absorção de cálcio. Essa diminuição da disponibilidade de 25(OH)D no soro causa um aumento compensatório na secreção de PTH para manter as concentrações séricas de cálcio (LOTITO et al., 2017).

2.3 MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE

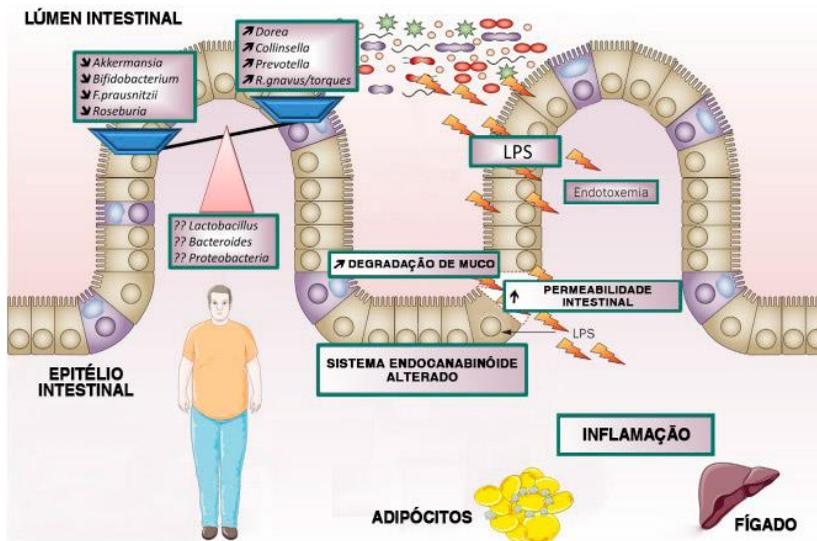
O intestino do indivíduo adulto abriga cerca de 100 trilhões de micróbios residentes chamados de microbiota, e o genoma correspondente, microbioma, foi estimado por conter 150 vezes mais genes que o genoma do hospedeiro (QIN et al. 2014). Microbiota intestinal é o termo utilizado para definir um ecossistema constituído por diferentes nichos ecológicos compostos por uma grande diversidade de espécies e cepas, compreendendo predominantemente quatro *phyla* principais: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* (MARTINEZ; BEDANI; SAAD, 2015).

As principais funções da microbiota intestinal incluem: a participação na formação da mucosa intestinal; colonização e resistência contra patógenos; produção de butirato, propionato e acetato; produção de vitaminas, especialmente vitaminas do complexo B e de vitamina K; interações com a mucosa e o sistema imunológico; e metabolização de xenobióticos (MARTINEZ; BEDANI; SAAD, 2015).

Essas comunidades complexas da microbiota têm uma relação simbiótica com o hospedeiro e estão envolvidas em muitos aspectos fisiológicos e metabólicos. Geralmente, os dois *phyla* principais em adultos (90%) são: *Bacteroidetes*, compreendendo bactérias gram-negativas, e *Firmicutes*, compreendendo bactérias gram-positivas. As

paredes celulares das bactérias gram-negativas contêm Lipopolissacarídeo (LPS) (FIGURA 3), que induzem uma resposta inflamatória no hospedeiro para proteger contra a infecção quando em condições normais, porém, quando a regulação imune da microbiota está comprometida pela disbiose, essa inflamação é exacerbada contribuindo para a resistência à insulina e adiposidade além de favorecer o desenvolvimento de muitas doenças humanas (SCHROEDER; BÄCKHED, 2016, SOMMER; BÄCKHED, 2013).

Figura 3- Resposta inflamatória intestinal relacionada a obesidade e disbiose



Fonte: Traduzido de Cani et.al. (2014).

A disbiose intestinal consiste no desequilíbrio desse ecossistema, ou seja, quando as bactérias patobiontes, que são bactérias potencialmente pró-inflamatórias, se apresentam em maior número em relação às bactérias simbióticas que possuem característica de regulação da resposta inflamatória. Quando a disbiose ocorre, a permeabilidade intestinal é aumentada, assim como a endotoxemia, a adiposidade, a produção das citocinas pró-inflamatórias e sensibilidade à insulina alterada, contribuindo para a ocorrência das doenças metabólicas, doenças cardiovasculares, inflamatórias intestinais, DM tipo 2 e piora do prognóstico da DM tipo 1 (BOULANGÉ et. al., 2016). Em contrapartida, a ingestão de alimentos prebióticos e simbióticos

promove o crescimento de espécies bacterianas benéficas e melhora a integridade da barreira intestinal, amenizando a ocorrência dessas alterações metabólicas (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2013).

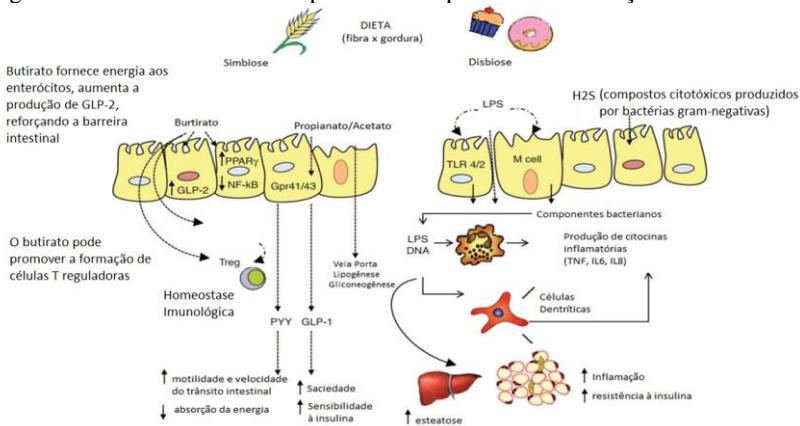
2.3.1 Microbiota intestinal e metabolismo

Entre os produtos metabólitos bacterianos que podem interferir no metabolismo do hospedeiro estão os AGCC (acetato, butirato e propionato). Estes produtos da fermentação mediada pela microbiota modulam os níveis de vários hormônios intestinais envolvidos no metabolismo da glicose e da homeostase de energia, incluindo o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), peptídeo YY (PYY) e grelina (CANI et al., 2014).

O butirato fornece energia aos enterócitos, aumenta a produção de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-2), reforçando a barreira intestinal, assim como pode promover a formação de células T reguladoras, proporcionando a homeostase imunológica. Além disso o mecanismo de ação do butirato ativa a expressão dos genes envolvidos na gliconeogênese intestinal através de um mecanismo dependente dos PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos), com a liberação subsequente de glicose na veia porta, contribuindo para a regulação da glicemia e sensibilidade à insulina (VADDER et al., 2014) (FIGURA 4).

O propionato, um produto da fermentação prebiótica, ativa a proteína acoplada ao receptor GPR41/43, induzindo a expressão do peptídeo Y (PYY) e GLP-1, aumentando a saciedade e a sensibilidade à insulina. Também pode desempenhar um papel significativo na modificação do metabolismo lipídico hepático. No fígado, o propionato é um substrato para a gliconeogênese contribui com a inibição da síntese de colesterol por alteração da atividade de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase. Ao mesmo tempo, a suplementação prebiótica pode atenuar a produção de colesterol e triglicerídeos por estimulação da síntese de cis-9, trans-11-conjugado linoleico e PUFA por espécies bacterianas benéficas (ROBERFROID et al., 2010) (FIGURA 4).

Figura 4- Produtos metabólitos produzidos a partir da alimentação.



Fonte: Traduzido de Sanz et al. (2015).

Os micro-organismos intestinais são também um requisito para a metabolização de ácidos biliares secundários no cólon. As hidrolases de sal biliar são uma família de enzimas produzidas exclusivamente por micro-organismos entéricos como uma forma de defesa contra seu ambiente raro e rico em bile. A transformação do ácido biliar no intestino é realizado por uma série de espécies, incluindo *Lactobacillus* (GIBSON et al., 2017). Esses ácidos biliares são desconjugados e, portanto, não estão disponíveis para recirculação entero-hepática, sendo excretados nas fezes em maior quantidade. Como resultado, o fígado é forçado a produzir ácidos biliares adicionais a partir do colesterol circulante (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2013).

A obesidade, assim como a DM tipo 2, compartilham uma característica comum, nomeada a “ativação do processo inflamatório”. As bactérias intestinais estão envolvidas no desenvolvimento da inflamação em indivíduos obesos e diabéticos, uma vez que apresentam moléculas pró-inflamatórias tais como LPS e peptidoglicanos (WOTING; BLAUT, 2016).

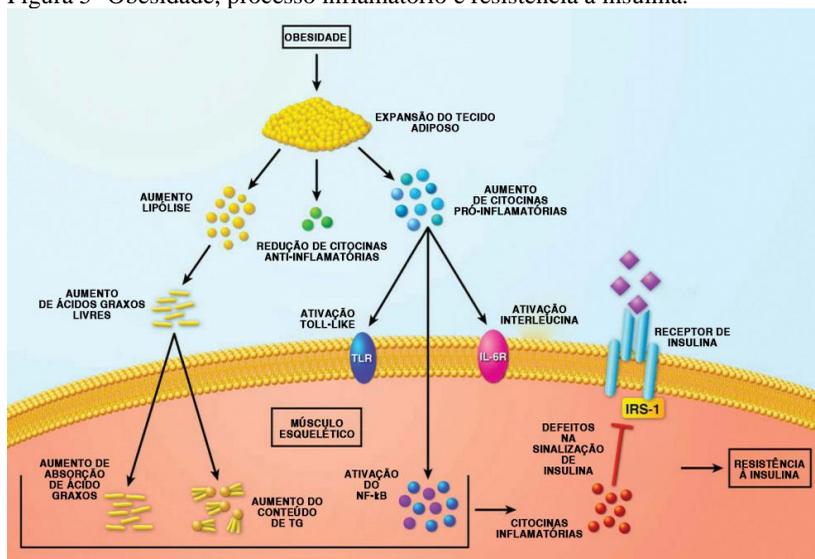
Esses produtos das bactérias intestinais interagem com o hospedeiro através de membranas celulares e outras moléculas relacionadas que ativam receptores de reconhecimento de padrões PRRs. Os PRRs reconhecem padrões únicos para bactérias e outros micro-organismos (Padrões moleculares associados a patógenos, ou PAMPs) (CANI et al., 2008).

Os PRRs estudados são os receptores Toll-Like (TLRs) que, quando estimulados, resultam em resposta inflamatória, produção de

citocinas e recrutamento celular mediado por quimiocinas de inflamação aguda. Dos PAMPs, os LPS, componentes das paredes celulares das bactérias gram-negativas, contribuem para o desenvolvimento de inflamação e a sensibilidade à insulina alterada tanto na obesidade como na DM tipo 2, apresentando uma condição conhecida como "endotoxemia metabólica" (CANI et al., 2008).

Outras fontes dessa inflamação de baixo grau, incluem a expansão do tecido adiposo, que se associa ao aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, TNF- α e redução anti-inflamatórias como adiponectinas, contribuindo para o aumento da sinalização do NF- κ B e outras quinases inflamatórias, que reduzem a responsividade do receptor IRS-1 acarretando redução da sensibilidade à insulina, observada na obesidade (COLETTA, MANDARINO, 2011) (FIGURA 5).

Figura 5- Obesidade, processo inflamatório e resistência à insulina.



Fonte: Traduzida de Coletta e Mandarino (2011).

2.3.2 Microbiota intestinal, hormônio estimulante da tireoide e paratormônio

A microbiota influencia tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo interagindo com receptores de reconhecimento de padrões, como o TLR que são expressos nas células presentes na parede

intestinal, em particular, as células imunes residentes nos tecidos linfoides associados ao intestino (GALT) (KAMADA et al., 2013).

Um *link* patogênico com a disbiose, como citado anteriormente, tem sido descrito para obesidade, diabetes tipo 2, e doenças inflamatórias intestinais, bem como doenças autoimunes, distúrbios como esclerose múltipla, diabetes tipo I, e doenças reumáticas. A doença autoimune da tireoide é o distúrbio mais frequente e o hipotireoidismo e hipertireoidismo, frequentemente de origem autoimune, foram associados ao supercrescimento bacteriano e a uma microbiota alterada. Até o momento, a possível interferência da microbiota na homeostase da tireoide ainda necessita de mais estudos. No entanto, a homeostase da tireoide é um processo de múltiplos passos e etapas e que pode ser perturbado quando um passo essencial é prejudicado (GEREBEN, 2008).

Um dos passos fundamentais para a homeostase da tireoide é o que envolve o iodo e selênio. A absorção gastrointestinal destes dois nutrientes quando alterada pela composição da microbiota intestinal influencia na excreção de iodo urinário, influenciando em todo metabolismo dos hormônios da tireoide. Outro fator, é a preferência das bactérias intestinais por selênio, elemento essencial de selenoproteínas (deiodinase, glutathione peroxidase, etc.), sendo capaz de reduzir a disponibilidade de selênio no hospedeiro (FONTENELLE et al., 2016).

Já as iodotironinas são metabolizadas através de diferentes caminhos. A via metabólica mais importante é representada pelas isoenzimas deiodinadoras, as deiodinases, distribuídas assimetricamente em todos os tecidos, e que justificam a homeostase tireoidiana periférica. A atividade da deiodinase, ou iodeto peroxidase, ocorre também no intestino humano, sugerindo que devido à grande superfície de absorção, contribui para o *pool* de T3. A sulfoconjugação aumenta a taxa de deiodinação de metabólitos inativos, enquanto a glicuronoconjugação fornece uma quantidade significativa de T4 conjugado que é secretado no lúmen intestinal através do fluxo biliar. Grande parte da atividade de glucuronidase é de origem bacteriana. Além disso, a quantidade de T4 desconjugado, que é a forma primária do hormônio, entra na circulação geral e contribui para o *pool* das iodotironinas através do ciclo entero-hepático (HAZENBERG; HERDER; VISSER, 1988).

Devido ao papel relevante do iodeto peroxidase e as atividades de glucuronidase na economia e regulação de T3, a função das bactérias intestinais comensais pode representar uma fonte de regulação inexplorada do metabolismo da tiroide humana. Nesta questão, a

disbiose pode afetar substancialmente o metabolismo dos hormônios da tireoide, mas esta suposição ainda necessita de mais evidências (GEREBEN, 2008).

Outra relação abordada é de que o intestino abriga uma grande parte do sistema imunológico, e o intestino possui mais células secretoras de imunoglobulina do que qualquer outro órgão linfóide. A superfície da mucosa intestinal é o local de contato para antígenos alimentares, bactérias patogênicas e microfloras mutualistas e sua integridade previne que agentes patógenos entrem na mucosa intestinal. A exposição de células imunes da mucosa a antígenos não reconhecidos, pode levar ao desenvolvimento de distúrbios inflamatórios e até auto-imunes. Portanto, um equilíbrio entre reações de proteção e regulação são necessárias para manter a homeostase. A microbiota alterada relacionada com a autoimunidade está presente em pacientes com doença inflamatória intestinal e/ou diabetes tipo 1 e com tireoidite autoimune (VIRILI; CENTANNI, 2014).

O LPS também influencia a função da tireoide, como é o caso da síndrome de doença não-tireoidiana é uma condição caracterizada por eutiroidismo clínico com baixa T3, T4 e hormônio estimulante da tireoide normal ou com baixa concentração. A síndrome da doença não tireoidiana (NTIS) está geralmente associada a doença grave (infecciosa ou não infecciosa) ou debilitante. A exposição bacteriana ao LPS pode participar na patogênese desta condição de várias maneiras, como a endotoxemia e pela indução de citocinas que inibem a deiodinase iodotironina tipo I hepática (D1), que converte T4 em T3 e induz a iodotironina tipo II deiodinase (D2) no hipotálamo médio-basal e glândula pituitária anterior. A indução de D2, que converte T4 em T3, no sistema nervoso central pode causar supressão do TRH e consequente supressão de liberação de TSH. Estes efeitos são parcialmente dependentes do excesso de citocinas e sinalização de IL-1, IL-6 e TNF- α e vias de NF-Kb (KUNC; GABRYCH; WITKOWSKI, 2016).

Outro mecanismo responsável pela NTIS durante o processo inflamatório é a influência do LPS no receptor do TR no fígado. O LPS diminui a expressão RXR e TR em extratos hepáticos, reduzindo a ligação do DNA RXR/TR. Estudo realizado na linhagem de células tireoidianas de ratos revelou que a ligação de LPS ao TLR-4 nas células da tireoide ativa a via do NF- κ B, o que leva a interação de NF - κ B com um local específico de κ B no NIS, consequentemente, a expressão de NIS induzida por TSH e a absorção de iodeto são estimuladas (KUNC; GABRYCH; WITKOWSKI, 2016).

Fisiologicamente, cerca de 20% do T3 sérico é de origem intestinal e T3-sulfato (T3S) é um reservatório, que pode ser recuperado por sulfatases. Do mesmo modo, o principal metabolito de T3 excretado na via - o T3-glicuronídeo - pode ser hidrolisada pela microflora, que possibilita o reaproveitamento entero-hepático dos hormônios da tireoide. Logo, o intestino pode ser um local importante na produção de hormônios tireoidianos bioativos e na presença de disbiose intestinal pode haver redução da conversão de T3S para T3 e disfunção do ciclo enteroepático em T3. Os AGCC produzidos pela microbiota residente no lúmen do intestino podem acompanhar o T3 nesses processos de reabsorção. Os principais efeitos dos ácidos graxos no sistema endócrino estão relacionados com a homeostase da energia e sensibilidade à insulina aumentada, enquanto que no tecido adiposo os AGCC melhoram a secreção de leptina, melhoram a função do cólon e o metabolismo de carboidratos e também, os AGCC podem modular a função do sistema hormonal, como é o caso da glândula pituitária anterior, onde eles suprimem a secreção de GH e reforçam a estimulação induzida por T3. Assim sendo, é de fundamental importância a homeostase do sistema da microbiota intestinal para o correto funcionamento hormonal do organismo, como é a proposta da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos como tratamento adjuvante a essas disfunções (KUNC; GABRYCH; WITKOWSKI, 2016).

2.4 PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS.

Prebióticos podem ser entendidos como um *substrato que é utilizado seletivamente por microorganismos hospedeiros que conferem um benefício para a saúde*. São considerados atualmente produtos prebióticos os frutanos do tipo inulina [fruto-oligossacarídeos (FOS), oligofrutose e inulina] e galacto-oligossacarídeos (GOS) e candidatos a prebióticos os polifenóis e AGCC (GIBSON et al., 2017). Fatores como pH, peristaltismo, disponibilidade de nutrientes, potencial de oxidação, idade do hospedeiro, saúde do hospedeiro, menopausa, tabagismo, uso de álcool e medicamentos antibióticos podem influenciar a composição da microbiota intestinal (ROBERFROID, 2010).

Entre os frutanos do tipo inulina destaca-se o FOS, o prebiótico a ser utilizado na presente pesquisa. A sua estrutura química é composta por uma cadeia de unidades de frutose com uma unidade terminal de glicose (Glicose-Frutose_n ou GF_n) unida por ligações glicosídicas β-(2-1), o que significa que eles não podem ser hidrolisados por enzimas digestivas humanas (LOMAX; CALDER, 2009). O FOS resiste à

hidrólise enzimática no intestino delgado e entra no ceco com sua estrutura intacta. Entretanto, não é excretado nas fezes, o que indica sua completa fermentação no cólon. A utilização do FOS como substrato energético é mediada pelas bactérias colônicas, as quais produzem enzimas glicolíticas que hidrolisam a estrutura do FOS em mono ou dissacarídeos, sendo transportados pelos enterócitos colônicos e metabolizados em AGCC, lactato, gás carbônico e hidrogênio (absorvidos e utilizados por diferentes tecidos) (SABATER-MOLINA et al., 2009).

De acordo com a definição determinada pela *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)*, os probióticos são definidos como *micro-organismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios ao hospedeiro*. Para ser considerado um probiótico, os micro-organismos devem: 1) Ser reconhecido como seguro para o consumo humano; 2) Ser viável no veículo em que é incorporado para o consumo; 3) Ser resistentes as secreções gástricas e intestinais; 4) Aderir à mucosa do hospedeiro; 5) Ter ação antimicrobiana contra patógenos (HILL, 2014).

A vigilância sanitária brasileira (ANVISA, 2002) recomenda uma população probiótica mínima variando de 10^8 a 10^9 unidades formadoras de colônias (UFC) por porção diária de alimento para obter um efeito benéfico para a saúde no intestino. São exemplos de micro-organismos probióticos as espécies bacterianas pertencentes aos gêneros *Lactobacillus*, do filo Firmicutes e *Bifidobacterium*, do filo Actinobacteria (QUADRO 1) (HILL, 2014).

Quadro 1 – Principais gêneros e espécies bacterianas 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>gasseri</i>
		<i>johnsonii</i>
		<i>lactis</i>
		<i>paracasei</i>
		<i>plantarum</i>
		<i>reuteri</i>
		<i>rhamnosus</i>
		Actinobacteria
<i>animalis</i>		
<i>bifidum</i>		
<i>breve</i>		
<i>infantis</i>		
<i>longum</i>		

Fonte: Williams (2012). Adaptado.

Além das terapias citadas anteriormente para modular a microbiota intestinal, os produtos simbióticos também têm sido utilizados com essa finalidade. Guarner et al. (2012) definiram simbióticos como *produtos que contém tanto prebióticos quanto probióticos, os quais são micro-organismos vivos e que, quando consumidos em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro*. Estes produtos alimentares conferem a inibição do crescimento de bactérias patogênicas, a preservação da função da barreira epitelial, aumento da secreção de insulina, redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, redução da endotoxemia, e regulação do metabolismo lipídico e glicídico, o que beneficia o hospedeiro.

O consumo de microorganismos probióticos e ingredientes prebióticos, ou a combinação de ambos, é uma alternativa promissora para influenciar positivamente a composição ecológica da microbiota intestinal, mantendo a homeostase intestinal e o controle da disbiose e, conseqüentemente, melhorar a saúde (MARTINEZ; BEDANI; SAAD, 2015).

3 JUSTIFICATIVA, ORIGINALIDADE E RELEVÂNCIA

A JUSTIFICATIVA desta pesquisa está baseada:

- Na continuidade da investigação dos efeitos de FOS e de simbióticos em indivíduos com obesidade, em que as investigações foram iniciadas há seis anos pelo grupo de pesquisa e motivados pelos resultados obtidos nestes estudos;

- Nos potenciais efeitos benéficos do FOS e de simbióticos sobre o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o hormônio da paratireoide (PTH) em indivíduos com obesidade;

A RELEVÂNCIA desta proposta reside na manutenção dos valores, quando estes estão no intervalo de referência e na melhora das concentrações dos hormônio estimulante da tireoide e paratormônio de indivíduos com diagnóstico de obesidade com a suplementação de prebiótico ou simbiótico, como possível adjuvante no processo terapêutico.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico sobre os hormônios estimulante da tireoide (TSH). Insulina e metabolismo do cálcio em indivíduos com diagnóstico obesidade mórbida.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Antes e após a suplementação com prebiótico ou simbiótico:

- ✓ Avaliar o comportamento dos hormônios TSH e PTH em indivíduos adultos com obesidade mórbida;
- ✓ Avaliar as concentrações séricas de cálcio e vitamina D em indivíduos adultos com obesidade mórbida;
- ✓ Avaliar as concentrações séricas de insulina em indivíduos adultos com obesidade mórbida;
- ✓ Avaliar indicadores antropométricos do estado nutricional (peso, altura, índice de massa corporal e circunferência da cintura).

5 HIPÓTESES

H0 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico não melhorará as concentrações plasmáticas de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e de hormônio da paratireoide (PTH) em indivíduos com diagnóstico de obesidade mórbida.

H1 - A suplementação com prebiótico ou simbiótico promoverá a manutenção dos valores, quando estiverem no intervalo de referência, melhorará as concentrações plasmáticas de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e de hormônio da paratireoide (PTH) em indivíduos com diagnóstico de obesidade mórbida.

6 SUJEITOS E MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado, triplo cego, realizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis, SC.

6.2 AMOSTRA DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por todos os indivíduos em primeira consulta, sem tratamento prévio, e que foram atendidos no ambulatório de Obesidade e Cirurgia Bariátrica do Serviço de Endocrinologia do HU/UFSC. e a amostra do estudo foi constituída por indivíduos adultos e idosos com obesidade mórbida encaminhados para atendimentos de primeira consulta neste ambulatório, candidatos à cirurgia bariátrica.

Os indivíduos foram alocados 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 da pesquisa nos dias programados de ambulatório no HU/UFSC ou por via telefônica uma vez por semana, visando o suporte assistencial e registro de adesão à intervenção.

Os critérios de inclusão foram: indivíduos adultos (18 - 60 anos) de ambos os sexos com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$. Os critérios de não inclusão foram: indivíduos com doenças gastrointestinais prévias (ex: câncer e doenças inflamatórias intestinais); intolerâncias e/ou alergias alimentares (ex: intolerância à lactose e doença celíaca); dependência alcoólica e/ou de drogas ilícitas; uso de fármacos anti-inflamatórios e/ou antibióticos e/ou imunossupressores até três meses antes; uso regular de laxativos, analgésicos e inibidores de apetite; uso atual ou prévio (até um mês) de prebióticos, probióticos, simbióticos ou produtos enriquecidos com estes ingredientes; apresentar intolerância a prebióticos e/ou probióticos e/ou simbióticos; seguimento de uma dieta para perda de peso nos últimos três meses; grávidas ou lactantes; seguimento atual de dietas não usuais (ex: vegetariana, macrobiótica, paleolítico) e fumantes.

Os participantes em sua totalidade receberam orientações prévias a suplementação, para que durante a intervenção e acompanhamento ambulatorial evitassem praticar atividade física intensa, consumir bebida

alcoólica e alimentos enriquecidos com prebióticos, probióticos ou simbióticos.

6.2.1 Cálculo do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra considerou-se:

a) dados do estudo realizado em 2013 e 2014 (FERNANDES et al., 2016) para prebióticos, no próprio HU/UFSC pelo grupo de pesquisa com indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, com desenho metodológico semelhante ao pretendido e que avaliou quatro dos cinco desfechos primários comuns ao projeto temático a que essa pesquisa esta inserida (IL-1, IL-6, PCR e TNF- α);

b) Tajadadi-Ebrahimi et al., 2014 para simbióticos

c) poder do estudo 80%;

d) intervalo de confiança de 95%;

e) acréscimo de 20% referentes a possíveis perdas de seguimentos; e

f) cálculos executados no software online OpenEpi®.

Os resultados obtidos indicaram um tamanho amostral mínimo de 54 indivíduos para o grupo prebiótico de acordo os valores da IL-6, e o maior tamanho (n=5.978) de acordo com os valores da PCR para o grupo prebiótico.

Já os resultados obtidos referentes ao simbiótico como intervenção, apresentaram um tamanho amostral máximo de acordo com os valores de insulina de 52 indivíduos por grupo. Portanto, assume-se uma amostra de 52 indivíduos por grupo referente a variável inserida nessa pesquisa, totalizando 156 indivíduos na amostra.

É importante mencionar que o maior tamanho amostral obtido representou uma proporção absoluta maior que a prospecção obtida de indivíduos que seriam atendidos no ambulatório no período determinado para o recrutamento. Além disso, pesquisas anteriores realizadas pelo grupo de pesquisa no HU/UFSC com a mesma população e critérios de elegibilidade semelhantes mostram que um a cada três indivíduos novos atendidos não preenchem esses critérios ou não aceitam participar.

6.3 PROTOCOLO DO ESTUDO

6.3.1 Momentos do estudo

O estudo consistiu em dois momentos experimentais: M_0 – momento da primeira consulta ambulatorial e início da suplementação com prebiótico, simbiótico ou placebo e M_1 – momento após trinta dias da primeira consulta ambulatorial e trinta dias após o início da suplementação, quando a suplementação foi finalizada.

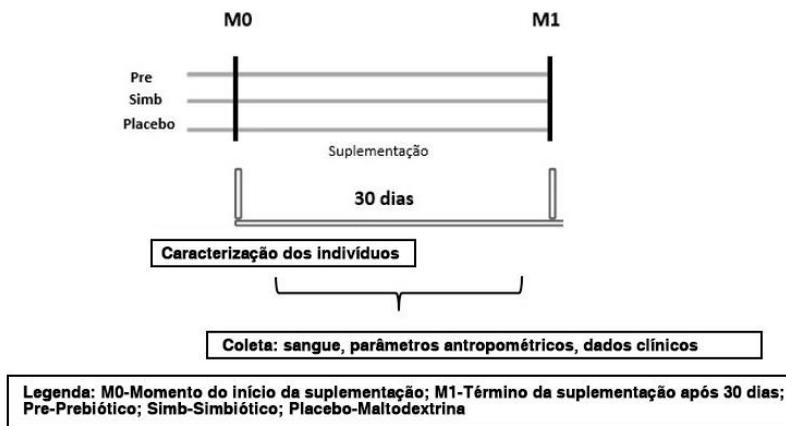
Nesses momentos do estudo, ocorreu a coleta de dados referentes a caracterização dos indivíduos, aplicação dos questionários para avaliação do consumo alimentar e coleta de sangue para avaliação das variáveis bioquímicas da pesquisa.

6.3.2 Randomização e mascaramento

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente a um dos grupos de tratamento, por meio de uma lista de randomização gerada por um programa de computador, consistindo em blocos permutados de forma aleatória com três pacientes cada. Após, os grupos de tratamento foram substituídos por códigos numéricos aleatórios com três dígitos, também gerados por um programa de computador, para que houvesse a ocultação da alocação. Esta etapa foi realizada por um pesquisador não envolvido com a pesquisa. O pesquisador que recrutou e acompanhou os participantes apenas obteve acesso a lista contendo os blocos e os códigos numéricos de randomização.

Os participantes do estudo e os pesquisadores foram mascarados, em relação ao consumo e a distribuição da suplementação, respectivamente. Os suplementos e o placebo foram pré-embalados em sachês opacos e fechados pelo fornecedor com os códigos de randomização, sendo idênticos em aparência física, sabor e cor. Os códigos de identificação dos suplementos só foram revelados pela empresa fornecedora após a análise estatística dos dados do estudo, caracterizando o estudo como triplo cego.

Figura 6- Delineamento dos momentos de pesquisa.



6.3.3 Caracterização dos suplementos nutricionais

Os suplementos prebiótico (FiberFOS® - Invictus FarmaNutrição, Grupo FQM, Rio de Janeiro, Brasil) e simbiótico (Simbioflora®- Invictus FarmaNutrição, Grupo FQM, Rio de Janeiro, Brasil), apresentam as seguintes composições e informações nutricionais:

Quadro 2 - Informação da composição (FiberFOS®).

FiberFOS® - 2 sachês	
Composição	Quantidade
Fruto-oligossacarídeos	11 gramas

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0006.

Fonte: Invictus, 2015a.

Quadro 3 - 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	0,6 g	0,2%
Proteínas	0 g	0%
Gorduras Totais	0 g	0%
Gorduras Saturadas	0 g	0%
Gorduras Trans	0 g	0%
Fibra Alimentar (Fruto-oligossacarídeos)	11 g	44%
Sódio	0 mg	0%
*% Valores Diários com base em uma dieta de 2000 kcal 8400 kcal. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. **VD não estabelecida.		

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0006.

Fonte: Invictus, 2015a.

Quadro 4 - Informação da composição (Simbioflora®).

Simbioflora® - 2 sachês	
Composição	Quantidade
<i>Lactobacillus paracasei</i>	2x10 ⁹ UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	2x10 ⁹ UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2x10 ⁹ UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	2x10 ⁹ UFC
Fruto-oligossacarídeos (FOS)	11 gramas

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0001.

Fonte: Invictus, 2015b.

Quadro 5 – Informações Nutricionais do Simbiótico (Simbioflora®).

Porção de 12 g 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%
Gordura Totais	0 g	0%
Gorduras Saturadas	0 g	0%
Gorduras Trans	0 g	0%
Fibra Alimentar (Fruto-oligossacarídeos)	11 g	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 menores dependendo de suas necessidades energéticas. **VD não estabelecida.		

Registro no Ministério da Saúde: 6.6637.0001.

Fonte: Invictus, 2015b.

Os indivíduos foram orientados a consumir dois sachês por dia (12 gramas) durante 30 dias em momentos distintos: um sachê (seis gramas) em jejum e um sachê (seis gramas) no intervalo das refeições. Cada sachê foi diluído em 100 mL de água em temperatura ambiente até completa diluição.

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

6.3.4 Desfechos

Os desfechos primários foram as alterações das concentrações plasmáticas de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e de hormônio da paratireoide (PTH) e os desfechos secundários foram peso, IMC, as alterações das concentrações plasmáticas/séricas do cálcio, vitamina D e insulina após a suplementação.

6.3.5 Instrumentos e técnicas de coleta de dados

6.3.5.1 Caracterização dos indivíduos

Os indivíduos participantes do estudo foram caracterizados no momento basal por meio de dados pessoais e clínicos, como: sexo, idade, peso, altura, IMC, circunferência da cintura, comorbidades e fármacos utilizados. Estas informações foram coletadas diretamente com o paciente e no prontuário do paciente no HU/UFSC.

6.3.5.2 Coleta e preparo do material biológico

Foram coletados 15 mL de sangue venoso em cada momento do estudo por profissional capacitado de acordo com técnica padronizada (WHO, 2010) na região cubital do antebraço, utilizando tubos contendo EDTA Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK) ou gel separador (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK), em jejum prévio de 10h para todos exames.

O tubo de sangue com gel separador foi analisado no laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC. O sangue foi deixado em repouso por 10 minutos até completa coagulação. Em seguida, foi centrifugado por um período de cinco minutos a 2.500 rpm para a separação do soro.

Ressalta-se que os dados laboratoriais, fazem parte do protocolo de assistência dos indivíduos do ambulatório do Serviço de Endocrinologia do HU/UFSC.

Determinação dos parâmetros bioquímicos:

a) Insulina de Jejum: foi determinada pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência (BABSON, 1991) (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA). As concentrações serão expressas em IU/mL, sendo o valor desejável até 29,1 μ IU/mL.

b) Cálcio sérico: foi determinado pelo método Colorimétrico-Cresolftaleína (GIELTMAN, 1967) (ADVIA 1200 Siemens®, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA). As concentrações serão expressas em mg/dL, sendo o valor de referência entre 8,5-10,2 mg/dL.

c) Vitamina D – 25hidroxi sérica: foi determinada pelo método de quimioluminescência por micropartículas (BABSON, 1991) (CMIA Architect®, ABBOTT Park Inc., IL, USA). As concentrações serão expressas em ng/mL, sendo o valor desejável \geq 30 ng/mL.

d) TSH: foi determinado pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência (BABSON, 1991) (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA). As concentrações serão expressas em mU/L, sendo o valor desejável entre 0,3 e 4,0 mU/L.

e) PTH: foi determinado pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência (BABSON, 1991) (Diagnostic Products Corp[®], Los Angeles). As concentrações serão expressas em pg/ML, sendo o valor desejável entre 10 e 65pg/mL.

6.3.5.3 Determinação de indicadores antropométricos do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional foi realizada por meio de dados antropométricos. Foram aferidos peso e altura a fim de determinar o índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos da pesquisa, seguindo técnicas propostas pela *World Health Organization* (WHO, 1995), bem como a circunferência da cintura, seguindo técnicas também propostas pela *World Health Organization* (WHO, 2008).

O peso foi mensurado utilizando uma balança eletrônica (Welmy[®], Santa Bárbara do Oeste, SP), com capacidade de 300 kg e precisão de 50 g. O avaliado foi orientado a ficar no centro da balança, de pé na posição ereta, com o peso dividido em ambos os pés, mantendo a cabeça e o olhar para frente, descalço, com o mínimo de roupa possível e sem qualquer adorno (WHO, 1995).

Para aferição da altura foi utilizado estadiômetro acoplado a balança, que possui comprimento máximo de 2 metros e escala de 0,5 centímetros. A medida foi aferida com o paciente descalço em cima da balança, com pés unidos, peso corporal distribuído igualmente entre os pés, braços pendentes ao lado do corpo, mantendo cabeça e olhar para frente, encostando a superfície posterior da cabeça, costas, nádegas e calcanhares no estadiômetro. O paciente foi orientado a inspirar profundamente e manter-se nessa posição, até que a régua móvel encostasse no ponto mais alto da cabeça, comprimindo somente o cabelo e não exercendo pressão sobre o mastóide (WHO, 2008).

Para o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) foi feito a relação do peso atual em quilogramas pela altura em metros elevada ao quadrado, e o resultado expresso em kg/m² (WHO, 2008). A classificação pelo IMC se realizou de acordo com a classificação proposta pela *World Health Organization* (2008) conforme descrito no quadro 6.

Quadro 6- Classificação do estado nutricional segundo o Índice de Massa Corporal.

Classificação	Índice de Massa Corporal (kg/m²)
Eutrofia	18,50-24,99
Pré-obesidade	25,00-29,99
Obesidade grau I	30,00-34,99
Obesidade grau II	35,00-39,99
Obesidade grau III	≥40,00

Fonte: WHO (2008).

Para a medida de circunferência da cintura, utilizou-se uma fita métrica (Sanny[®], Califórnia, EUA) inextensível com precisão de 0,1 cm. Na verificação da circunferência da cintura, a fita foi colocada em plano horizontal ao nível do ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca (WHO, 2008).

6.4 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O estudo foi registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov* sob identificação NCT02660333 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 1.340.253, seguindo orientações éticas internacionais (Declaração de Helsinki). Todos os participantes elegíveis foram convidados a participar e aqueles interessados assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

6.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

6.5.1 Variáveis de exposição, desfecho, controle e de caracterização

No quadro 7, estão descritas as variáveis de exposição, desfecho, além daquelas que foram utilizadas para controle e caracterização da amostra.

Quadro 7 - Variáveis de exposição, desfecho, controle e de caracterização da amostra, unidades de medida e respectiva classificação teórica que foi utilizada para as análises estatísticas.

Categoria	Variáveis	Unidades de medida/categorias	Classificação teórica
Exposição	Ingestão de prebiótico	Sim/Não	Independente, nominal, dicotômica
	Ingestão de simbiótico	Sim/Não	
	Ingestão de placebo	Sim/Não	
Desfechos	Insulina	IU/mL	Dependente, quantitativa contínua
	TSH	mUI/L	
	PTH	pg/mL.	
	Cálcio	mg/dL	
	Vitamina D	ng/mL	
	Peso corporal	Kg	
	Índice de Massa Corporal	kg/m ²	
Desfechos	Constipação	Sim/Não	Dependente, qualitativa nominal, dicotômica
	Alterações Gastrointestinais		
	Prática de Atividade Física		
	Uso de suplementos		
	Ciclo menstrual regular	Sim/Não	
	Menopausa	Sim/Não	
Caracterização	Idade	Anos	Independente, dicotômica nominal
	Sexo	Masculino/Feminino	
	Cirurgia anterior no trato gastrointestinal	Sim/Não	
	Uso prévio e atual de medicações	Sim/Não	

6.5.2 Análises estatísticas

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2010[®]. A análise estatística foi realizada no programa estatístico STATA[®] versão 13.0 para Windows[®].

As variáveis contínuas foram sintetizadas em duas únicas medidas por grupo: média e desvio padrão distribuição simétrica, ou mediana e intervalo interquartil se assimétrica. Em contrapartida, as variáveis categóricas foram descritas em categorias e frequência a partir do aparecimento nos grupos estabelecidos. Para avaliação da distribuição dos dados contínuos foi aplicado o teste Shapiro-Wilk; se o resultado apresentou-se $<0,05$, rejeitou-se a normalidade dos dados.

Para variáveis contínuas, as comparações entre os grupos (controle e suplementados) foram realizadas utilizando o teste de ANOVA (no caso de dados paramétricos) ou o Teste de Kruskal Wallis (no caso de dados não paramétricos). Para comparações intra-grupo foi aplicado o teste t de student ou Wilcoxon para medidas repetidas, quando as variáveis foram simétricas e não simétricas, respectivamente.

Para variáveis categóricas, as comparações entre os grupos (controle e suplementados) foram realizadas utilizando o Teste de Qui-Quadrado.

O ponto de corte de dois dias para exclusão de participantes que não mostrassem adesão à intervenção foi baseado em uma pesquisa com seres humanos que mostrou uma mudança estrutural significativa da comunidade microbiana após dois dias de uma intervenção dietética (DAVID et al., 2014). Estas alterações foram caracterizadas por mudanças na abundância relativa de grupos taxonômicos bacterianos, na atividade microbiana e na expressão gênica microbiana de vários módulos e vias metabólicas. Estes fatores acarretaram em padrões diferenciados de motilidade gastrointestinal, mudanças nos tipos de AGCC produzidos, mudanças na concentração de cetonas na urina, no peso das fezes e na expressão microbiana de genes envolvidos no metabolismo da glicose e de aminoácidos.

7 RESULTADOS

Como resposta aos objetivos desse projeto de pesquisa, foi produzido/construído um artigo intitulado “Efeito da suplementação de prebiótico e simbiótico sobre o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o hormônio da paratireoide (PTH) em indivíduos com obesidade mórbida: ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e triplo cego” que será enviado e avaliado em periódico, QUALIS A1 para área da nutrição, conforme prévia a seguir:

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO E SIMBIÓTICO SOBRE O HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREOIDE (TSH) E O HORMÔNIO DA PARATIREOIDE (PTH) EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE MÓRBIDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, PLACEBO-CONTROLADO E TRIPLO CEGO

Ethiene da Silva Fontoura^a, Ricardo Fernandes^a, Lote Miguel Manuel, Luana Pucci de Lima^a, Victoria Silva e Jonck^b, Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade^c

Afiliação:

^aPrograma de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. CEP: 88040-900.

^bCurso de Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. CEP: 88040-900.

^cDepartamento de Nutrição e Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. CEP: 88040-900.

Email de cada autor:

Ricardo Fernandes – ricardontr@gmail.com

Luana Pucci de Lima – luanapucci@hotmail.com

Ethiene da Silva Fontoura – ethiene.fontoura@gmail.com

Victoria Silva e Jonck – jonckvictoria@gmail.com

Lote Miguel Manuel – lotemiguel14@gmail.com

Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade –
erasmotrindade@gmail.com

Autor correspondente:

Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade.

Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, Trindade,
Florianópolis – Santa Catarina – Brasil – CEP: 88040-900.

Departamento de Nutrição.

Fone: +55 48 3721-4158.

Fax: +55 48 3721-9542.

Email: erasmotrindade@gmail.com

Abreviações utilizadas neste estudo:

TSH- Hormônio estimulante da tireoide; PTH – paratormônio; AGCC – Ácidos graxos de cadeia curta; DM2 – Diabetes mellitus tipo 2; EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético; FOS – Fruto-oligossacarídeo; IMC – Índice de Massa Corporal; LPS – Lipopolissacarídeo; MET – Metabolic Equivalent Task; PCR – Proteína C-reativa; UFC – Unidades Formadoras de Colônia.

Resumo

Introdução/Objetivos: O objetivo desse estudo consistiu em avaliar o efeito da suplementação de prebiótico e simbiótico sobre o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o hormônio da paratireoide (PTH) em indivíduos com obesidade mórbida. **Métodos:** Trata-se de ensaio clínico randomizado, placebo controlado, triplo cego realizado com um total de 22 participantes de ambos os sexos e com idades entre 20 e 57 anos que foram recrutados e distribuídos aleatoriamente para receber prebiótico (n=7) composto por 11g de Fruto-oligossacarídeos (FOS), simbiótico (n=8) composto quatro cepas além do FOS: *Lactobacillus paracasei* (2×10^9 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (2×10^9 UFC), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC), *Bifidobacterium lactis* (2×10^9 UFC), e placebo (n=7) maltodextrina. **Resultados:** Após quatro semanas de intervenção, na avaliação intra-grupo, existiu redução estatisticamente significativa no peso corporal e índice de massa corporal no grupo prebiótico ($p=0,009$ e $p=0,006$, respectivamente), assim como redução na circunferência da cintura no grupo simbiótico ($p=0,031$). Nossos achados não forneceram evidências para a melhora dos níveis de TSH e PTH, assim como não apresentou diferenças nos níveis de insulina, cálcio e vitamina D em indivíduos obesos mórbidos. **Conclusões:** A suplementação não resultou em mudanças estatísticas sobre os níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide, paratormônio, insulina, cálcio e vitamina D; no entanto, se mantiveram ao longo da intervenção, mostrando o importante papel da suplementação na homeostase da microbiota intestinal e na manutenção dos níveis séricos em concentrações nos intervalos de referência considerados adequadas.

Palavras-chave: Obesidade. Hormônio Estimulante da Tireoide. Paratormônio. Prebióticos. Simbióticos.

1. Introdução

A etiologia da obesidade é complexa, crônica, inflamatória, endócrino-metabólica e originária de muitos fatores, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida, fatores emocionais e socioeconômicos. É uma doença de elevada morbiletalidade, já que favorece ou agrava inúmeras outras condições patológicas: cardiovasculares, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, acidentes vasculares encefálicos, dislipidemias, hiperuricemia, alguns tipos de câncer, litíase biliar, problemas osteoarticulares, dermatológicos, respiratórios, hepáticos, renais, entre outros¹.

O peso excessivo, a composição corporal e hormônios da tireoide parecem estar intimamente relacionados. Os hormônios tireoidianos regulam o metabolismo basal, a termogênese e desempenham um papel importante no metabolismo dos lipídios e da glicose, na ingestão de alimentos e na oxidação das gorduras².

A obesidade leva à hipertrofia dos adipócitos com disfunção consequente do tecido adiposo branco, resultando no desenvolvimento de hipóxia, estresse oxidativo e inflamação. Devido ao papel endócrino do tecido adiposo e sua importância na homeostase, a disfunção deste tecido na obesidade contribui para alterações do metabolismo em vários órgãos e sistemas³.

A etiologia dessas alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano na obesidade ainda não está clara. No entanto, vários mecanismos foram propostos, entre os quais aquelas relacionadas ao processo adaptativo para aumentar o gasto energético, a influência da leptina, mudanças na atividade das deiodinases, a presença ou resistência periférica aos hormônios tireoidianos, à inflamação crônica de baixo grau e à presença de resistência à insulina⁴.

A exposição da mucosa intestinal ao lipopolissacarídeo presente na inflamação de baixo grau promovida pela obesidade e na disbiose intestinal, pode participar na patogênese dessa alteração hormonal, pela endotoxemia e pela indução de citocinas que inibem a deiodinase iodotironina tipo I hepática (D1), que converte T4 em T3 e induz a iodotironina tipo II deiodinase (D2) no hipotálamo médio-basal e glândula pituitária anterior. A indução de D2, que converte T4 em T3, no sistema nervoso central pode causar supressão do TRH e consequente supressão de liberação de TSH⁵.

A microbiota intestinal é um sistema complexo e dinâmico que , tem a composição influenciada por fatores como consumo alimentar de fibras, gordura, açúcar, exposição à fármacos como antibióticos, ocorrência de infecções, estresse, genética e estilo de vida, podendo variar também de acordo com a distribuição no trato gastrointestinal⁶.

Entre os enfoques dietoterápicos presentes nessa conjuntura estão os prebióticos e os simbióticos. A *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)* atualizou a definição de prebiótico como sendo “um substrato que é utilizado seletivamente por microorganismos hospedeiros que conferem um benefício para a saúde”, como os já conhecidos inulina, oligofrutose, galacto-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeos e adicionalmente nesse novo consenso são citados os polifenóis e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)⁷. Já os simbióticos são produtos que contém prebióticos e probióticos, que são micro-organismos vivos que conferem benefícios ao hospedeiro quando administrado em quantidades adequadas, são exemplos: *Lactobacillus* e *Bifidobactéria*⁸.

Assim, o uso de suplementos alimentares com prebióticos e simbióticos para restaurar o equilíbrio da flora intestinal sugere que pode influenciar positivamente o metabolismo do hospedeiro, representando uma estratégia de tratamento potencial para indivíduos com distúrbios cardiometabólicos e do sistema imunológico⁹.

Mediante essas informações, o objetivo desse estudo consistiu em *avaliar o efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico sobre o hormônio estimulante da tireoide (TSH, insulina e metabolismo do cálcio em indivíduos com obesidade mórbida*. A hipótese é que a suplementação com prebiótico ou simbiótico promoverá a manutenção e/ou atenuação da desregulação hormonal.

2. Sujeitos e Métodos

2.1 Participantes do estudo

Esse ensaio clínico randomizado, placebo controlado, triplo cego, foi realizado na cidade de Florianópolis, Santa Catarina-Brasil, no período compreendido entre janeiro de 2016 a fevereiro de 2018. O tamanho da amostra foi estabelecido com base nos estudos de Fernandes et al. (2016)¹⁰ para prebióticos com desenho metodológico semelhante ao pretendido e Tajadadi-Ebrahimi et al. (2014)¹¹ para simbióticos, considerando um poder de estudo de 80% e intervalo de confiança de 95% utilizando software online OpenEpi[®], a variável-chave insulina resultou em 52 indivíduos por grupo, entretanto, a amostra final foi constituída por saturação temporal.

Os critérios de inclusão utilizados foram: indivíduos adultos (18-60 anos) de ambos os sexos com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$, ou seja, com diagnóstico de obesidade mórbida atendidos no ambulatório do hospital universitário. Os critérios de não inclusão foram: indivíduos com doenças gastrointestinais prévias (ex: câncer e doenças inflamatórias intestinais); intolerâncias e/ou alergias alimentares (ex: intolerância à lactose e doença celíaca); dependência alcoólica e/ou de drogas ilícitas; uso de fármacos anti-inflamatórios e/ou antibióticos e/ou imunossupressores até três meses antes; uso regular de laxativos, analgésicos e inibidores de apetite; uso de suplementos de cálcio e vitamina D; uso atual ou prévio (até um mês) de prebióticos, probióticos, simbióticos ou produtos enriquecidos com estes ingredientes; apresentar intolerância a prebióticos e/ou probióticos e/ou simbióticos; seguimento de uma dieta para perda de peso nos últimos três meses; grávidas ou lactantes; seguimento atual de dietas não usuais (ex: vegetariana, macrobiótica, paleolítico) e fumantes.

Os participantes que permaneceram por mais de dois dias consecutivos ou mais sem consumir o suplemento indicado foram descontinuados. Os indivíduos também foram orientados que durante o período de suplementação evitassem praticar atividade física intensa, consumir bebida alcoólica e alimentos enriquecidos com prebióticos, probióticos ou simbióticos.

2.2 Declaração ética

O estudo foi registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov* sob identificação NCT02660333 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 1.340.253, seguindo orientações éticas internacionais (Declaração de Helsinki). Todos os participantes elegíveis foram convidados a participar e aqueles interessados assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.3 Randomização e mascaramento

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente a um dos grupos de tratamento, por meio de uma lista de randomização gerada pelo software estatístico Stata[®] v.13.1 para Windows (StataCorp, Texas, EUA), consistindo em blocos permutados de forma aleatória com três pacientes cada. Após, os grupos de tratamento foram substituídos por códigos numéricos aleatórios com três dígitos, também gerados por um programa de computador, para que houvesse a ocultação da alocação. Esta etapa foi realizada por um pesquisador não envolvido com a

pesquisa. O pesquisador que recrutou e acompanhou os participantes apenas obteve acesso a lista contendo os blocos e os códigos numéricos de randomização.

Os participantes do estudo e os pesquisadores foram mascarados, em relação ao consumo e a distribuição da suplementação, respectivamente. Os suplementos e o placebo foram pré-embalados em sachês opacos e fechados pelo fornecedor com os códigos de randomização, sendo idênticos em aparência física, sabor e cor. Os códigos de identificação dos suplementos só foram revelados após a análise estatística dos dados do estudo, caracterizando o estudo como triplo cego.

2.4 Desenho do estudo

Os indivíduos participantes do estudo foram caracterizados no momento basal por meio de dados pessoais e clínicos, como: sexo, idade, peso, altura, IMC, circunferência da cintura, comorbidades, atividade física, hábitos intestinais, presença de menopausa e fármacos utilizados. Estas informações foram coletadas diretamente com o paciente e no prontuário do paciente no hospital. As informações modificáveis com o uso da suplementação ou que interferissem na suplementação foram questionadas também no momento final do estudo, como: hábitos intestinais, formato e consistência das fezes e a descontinuação de medicações relatadas no primeiro momento ou inclusão de medicações que não haviam sido relatadas.

Durante 4 semanas dias, o grupo intervenção prebiótico recebeu 2 sachês de 6g por dia, que conferem a oferta de 11g de Fruto-oligossacarídeos (FOS) (FiberFOS®, Invictus Farmanutrição, Brasil), o grupo simbiótico recebeu 2 sachês de 6g ao dia, sendo o suplemento composto por 4 cepas: *Lactobacillus paracasei* (2×10^9 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (2×10^9 UFC), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC), *Bifidobacterium lactis* (2×10^9 UFC), mais 11g de Fruto-oligossacarídeos (FOS) (Simbioflora®, Invictus Farmanutrição, Brasil). O grupo controle recebeu a mesma quantidade de maltodextrina. Os indivíduos de todos os grupos foram orientados a consumir dois sachês por dia (12 gramas) durante 4 semanas em momentos distintos: um sachê (seis gramas) em jejum ao acordar e um sachê (seis gramas) no intervalo das refeições. Também foram orientados a diluir cada sachê em 100 mL de água em temperatura ambiente até completa diluição.

Todos os participantes foram orientados a registrar diariamente a ingestão do suplemento em formulário específico fornecido pelos pesquisadores, devolvendo o formulário ao final da suplementação. Os

pesquisadores mantiveram contato com os indivíduos via ligação telefônica para verificar a adesão à suplementação e o relato de possíveis ocorrências de efeitos adversos associados ao uso dos suplementos.

Os desfechos primários foram as alterações das concentrações plasmáticas de TSH e de PTH e os desfechos secundários foram as alterações das concentrações plasmáticas/séricas do cálcio, vitamina D, insulina, peso e IMC avaliados antes e após 4 semanas do início da suplementação.

2.5 Avaliação dos indicadores antropométricos

Foram aferidos peso e altura a fim de determinar o índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos da pesquisa, assim como foi realizada a medida da circunferência da cintura, seguindo técnicas propostas pela *World Health Organization* (WHO, 1995)¹². Para o cálculo do IMC foi feito a relação do peso atual em quilogramas pela altura em metros elevada ao quadrado, e o resultado expresso em kg/m² (WHO, 2008). A classificação pelo IMC se realizou de acordo com a classificação proposta pela *World Health Organization* (2008)¹³.

O peso atual foi aferido em balança mecânica de plataforma calibrada com capacidade máxima de 150 kg e escala de 100 g, da marca Toledo® (Empresa Toledo do Brasil, São Bernardo do Campo, SP, Brasil). A estatura foi medida por estadiômetro acoplado à plataforma da balança com capacidade de 2 m e precisão de 0,5 cm. Para a medida de circunferência da cintura, foi utilizada uma fita métrica inextensível com precisão de 0,1 cm. Na verificação da circunferência da cintura, a fita foi colocada em plano horizontal ao nível do ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca (WHO, 2008).

2.6 Análises Bioquímicas

No início e após as 4 semanas de suplementação, foram coletados 15 mL de sangue venoso após um jejum prévio de 10h, utilizando tubos contendo heparina (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK), ou gel separador (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK). O sangue foi deixado em repouso por 10 minutos até completa coagulação. Em seguida, foi centrifugado por um período de cinco minutos, a temperatura de -4°C, a 2.500 rpm para a separação do soro.

A insulina de jejum foi determinada pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência¹⁸ (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA), sendo o valor desejável até 29,1 µIU/mL. O cálcio

sérico foi determinado pelo método Colorimétrico-Cresolftaleína¹⁹ (ADVIA 1200 Siemens[®], Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA), sendo o valor de referência entre 8,5-10,2 mg/dL. A vitamina D – 25hidroxi sérica: foi determinada pelo método de quimioluminescência por micropartículas¹⁸ (CMIA Architect[®], ABBOTT Park Inc., IL, USA), sendo o valor desejável ≥ 30 ng/mL. O TSH foi determinado pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência¹⁸ (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA), sendo o valor desejável entre 0,3 e 4,0 mU/L. E o PTH foi determinado pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência¹⁸ (Diagnostic Products Corp[®], Los Angeles), sendo o valor desejável entre 10 e 65pg/mL.

2.7 Análises Estatísticas

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2010[®]. A análise estatística foi realizada no programa estatístico STATA[®] versão 13.1 para Windows[®].

As variáveis contínuas foram sintetizadas em duas únicas medidas por grupo: média e desvio padrão se a distribuição foi simétrica, ou mediana e intervalo interquartil se foi assimétrica. Em contrapartida, as variáveis categóricas foram descritas em frequência a partir do aparecimento nos grupos estabelecidos. Para avaliação da distribuição dos dados foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, sendo consideradas assimétricas as variáveis que apresentaram valor $p < 0,05$.

Para as variáveis contínuas, as comparações entre os grupos (controle e suplementados) foram realizadas utilizando o teste de ANOVA de uma via (dados paramétricos) ou o Teste de Kruskal Wallis (dados não paramétricos). Para comparações intra-grupo foi aplicado o teste T pareado ou o teste de Wilcoxon para dados pareados, quando as variáveis forem simétricas e não simétricas, respectivamente.

Para variáveis categóricas, as comparações entre os grupos (controle e suplementados) foram realizadas utilizando o Teste exato de Fisher.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

3. Resultados

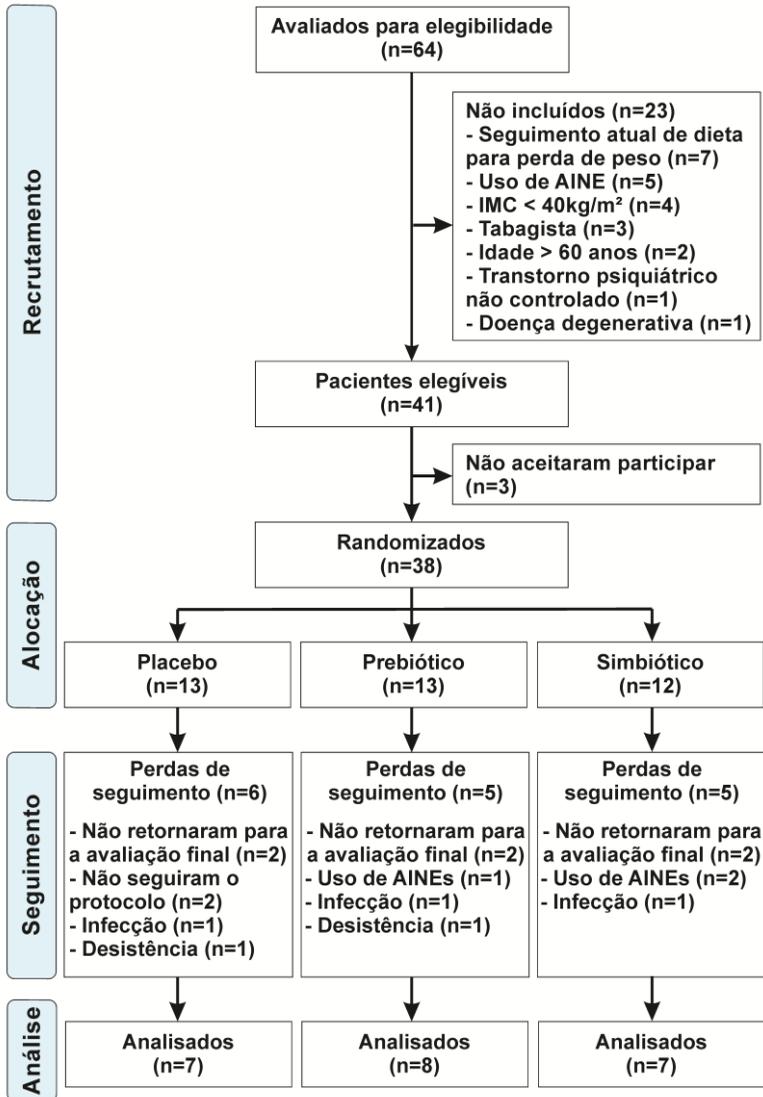
3.1 Recrutamento, randomização e características basais dos participantes

Todos os indivíduos sem tratamento prévio que procuraram atendimento no ambulatório de obesidade foram avaliados quanto a

elegibilidade para inclusão na pesquisa. No total, 64 indivíduos foram avaliados, destes 41 eram elegíveis e 38 indivíduos aceitaram participar da pesquisa, os motivos de descontinuação estão descritos na Figura 1. Por fim, um total de 22 participantes de ambos os sexos e com idades entre 20 e 57 anos foram recrutados e distribuídos aleatoriamente para receber prebiótico (n=7), simbiótico (n=8) e placebo (n=7) durante 4 semanas.

A causa das infecções de três indivíduos que foram descontinuados do estudo foi de origem do trato respiratório superior, não apresentando relação com a suplementação. A causa do uso de anti-inflamatórios por três indivíduos descontinuados do estudo foi a presença de dor constante nos membros inferiores ou na região lombar. Os participantes que não retornaram no momento final da pesquisa foram contatados por telefone para saber o motivo do não retorno. Todos afirmaram que o motivo foi a incompatibilidade de agenda por compromissos laborais. Nenhum destes participantes relatou efeitos adversos ou que tinham deixado de ingerir o suplemento por motivo de desistência.

Figura 1. Fluxograma do estudo



Legenda: AINE- Anti-inflamatório não esteroide, IMC- Índice de Massa Corporal.

Na Tabela 1 estão descritas as características basais dos indivíduos. As características dos participantes não foram

significativamente diferentes entre os grupos de tratamento. Em geral, tinham entre 35 e 50 anos de idade (mínimo-máximo: 20-57 anos). No entanto, apesar de a maior parte total dos indivíduos ser do sexo feminino, 72,7% (n = 16), no grupo prebiótico não houveram participantes do sexo masculino, especialmente devido ao acaso da alocação.

Dos participantes desse estudo, 59,1% (n = 13), apresentavam doenças crônicas associadas à obesidade, como hipertensão arterial e diabetes mellitus e utilizava ao menos um tipo de medicamento para tratamento. E 31,8% (n = 7) apresentavam diagnóstico de depressão e ansiedade e faziam uso de antidepressivo.

Quanto a atividade física, 50% eram sedentários e 50% dos participantes realizada alguma atividade física, mesmo que de baixa intensidade e por curtos períodos ao longo da semana, sendo que esta proporção estava igualmente distribuída entre os grupos. No momento final da pesquisa também não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à prática de atividade física (p = 0,243). Grande parte dos indivíduos relatou fezes endurecidas no momento basal, embora apenas dois cumprissem os critérios para constipação funcional. Quanto às mulheres em menopausa, nenhuma estava em terapia de reposição hormonal. Nenhuma mulher relatou ausência de ovulação por contracepção hormonal contínua, apesar de quatro relatarem ciclo menstrual irregular, sendo duas do grupo prebiótico, uma do grupo simbiótico e uma do grupo placebo.

Tabela 1 – Características basais dos participantes do estudo.

Desfechos	Placebo (n = 7)	Prebiótico (n = 8)	Simbiótico (n = 7)	Valor-p
Idade (anos)	43,9 ± 10,0	40,5 ± 10,3	41,3 ± 4,9	0,753 ^a
Sexo (Masculino/Feminino)	2/5	0/8	4/3	0,057 ^b
Peso corporal (kg)	135,3 ± 28,4	119,9 ± 17,9	129,0 ± 25,4	0,473 ^a
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	50,9 ± 9,4	46,6 ± 5,3	46,0 ± 5,2	0,363 ^a
Circunferência da cintura (cm)	137,3 ± 13,1	126,3 ± 11,6	136,1 ± 14,4	0,216 ^a
Constipação funcional (n/%)	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	0,582 ^b
Menopausa (n/%)	2 (28,6)	2 (25,0)	0 (0)	0,582 ^b

Tabela 1 – Características basais dos participantes do estudo. (continuação)

Desfechos	Placebo (n = 7)	Prebiótico (n = 8)	Simbiótico (n = 7)	Valor- p
Comorbidades associadas (n/%)				
Hipertensão arterial sistêmica	4 (57,1)	1 (12,5)	3 (42,9)	0,119 ^b
Ansiedade/Depressão	4 (57,1)	1 (12,5)	2 (28,6)	0,282 ^b
Diabetes mellitus tipo 2	1 (14,3)	0 (0)	2 (28,6)	0,303 ^b
Dislipidemia	1 (14,3)	0 (0)	1 (14,3)	0,500 ^b
Outros*	1 (14,3)	3 (37,5)	4 (57,1)	0,266 ^b
Medicamentos de uso contínuo (n/%)				
Anti-hipertensivos	4 (57,1)	1 (12,5)	3 (42,9)	0,119 ^b
Antidepressivos	4 (57,1)	1 (12,5)	2 (28,6)	0,282 ^b
Hipoglicemiantes orais	1 (14,3)	0 (0)	2 (28,6)	0,303 ^b
Estatinas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000 ^b
Outros**	1 (14,3)	2 (25,0)	1 (14,3)	1,000 ^b

Legenda: As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão. ^aTeste de ANOVA. ^bTeste exato de Fisher. * Psoríase, refluxo gastroesofágico, apneia do sono, síndrome do pânico, insuficiência cardíaca congestiva e varizes nos membros inferiores. **Antiácidos, hormônio tireoidiano e venotônicos.

3.2 Adesão à suplementação e presença de efeitos adversos

No que concerne à adesão à suplementação, todos os indivíduos receberam 60 sachês de suplemento, sendo que a orientação era consumir dois sachês por dia. No grupo placebo, três dos sete participantes consumiram entre 55 e 57 sachês, o restante consumiu todos os sachês. No grupo prebiótico, um dos oito participantes consumiu 58 sachês, o restante consumiu todos os sachês. No grupo simbiótico, todos consumiram os 60 sachês. Não houve diferença significativa na adesão à suplementação entre os grupos ($p > 0,05$). Nenhum participante ficou por dois dias ou mais sem consumir o suplemento.

Quanto a efeitos adversos, três indivíduos do grupo prebiótico relataram flatulência, um indivíduo também do grupo prebiótico relatou cólica e um indivíduo do grupo simbiótico relatou fezes endurecidas. No

grupo placebo, não houve relato de efeitos adversos. Ninguém na pesquisa desistiu por efeitos adversos da suplementação.

3.3 Avaliação das medidas antropométricas

Em relação aos indicadores antropométricos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na avaliação entre os grupos para nenhum desfecho avaliado (Tabela 3). Contudo, na avaliação intra-grupo, existiu redução estatisticamente significativa no peso corporal e IMC nos grupos placebo ($p = 0,028$ e $p = 0,022$, respectivamente) e prebiótico ($p = 0,009$ e $p = 0,006$, respectivamente), assim como na circunferência da cintura no grupo simbiótico ($p = 0,031$).

Tabela 2 – Indicadores antropométricos do estado nutricional antes e após a suplementação.

Desfechos	Placebo (n = 7)	Prebiótico (n = 8)	Simbiótico (n = 7)	Valor-p
<i>Peso corporal (kg)</i>				
Basal	135,3 ± 28,4	119,9 ± 17,9	129,0 ± 25,4	0,473 ^a
30 dias	132,6 ± 27,5	117,6 ± 18,5	126,3 ± 23,2	0,465 ^a
Valor-p (teste pareado) ^c	0,028	0,009	0,057	
Diferença	-2,6 (-5,7; -0,4)	-2,0 (-3,2; -1,4)	-2,9 (-6,5; 0,1)	0,803 ^b
<i>Índice de Massa Corporal (kg/m²)</i>				
Basal	50,9 ± 9,4	46,6 ± 5,3	46,0 ± 5,2	0,363 ^a
30 dias	49,9 ± 9,2	45,8 ± 5,8	45,1 ± 5,0	0,376 ^a
Valor-p (teste pareado) ^c	0,022	0,006	0,067	
Diferença	-1,1 (-1,7; -0,1)	-0,8 (-1,3; -0,5)	-1,0 (-2,1; 0,0)	0,943 ^b
<i>Circunferência da cintura (cm)</i>				
Basal	137,3 ± 13,1	126,3 ± 11,6	136,1 ± 14,4	0,216 ^a
30 dias	134,4 ± 13,7	124,0 ± 13,8	132,9 ± 15,6	0,331 ^a
Valor-p (teste pareado) ^c	0,058	0,231	0,031	
Diferença	-2,0 (-5,0; 0,0)	-4,0 (-5,5; 0,0)	-3,0 (-6,0; -1,0)	0,916 ^b

Legenda: ^aTeste de ANOVA. ^bTeste de Kruskal Wallis. ^cTeste T pareado.

Diferença: Valor final (30 dias) – valor basal.

3.5 Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH), Paratormônio (PTH) e Insulina

Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para os hormônios avaliados na comparação entre os grupos, tanto antes quanto após a suplementação. Do mesmo modo, na avaliação intra-grupo, não houve aumento ou redução estatisticamente significativa nos desfechos avaliados, tanto para o grupo placebo, como para prebiótico ou simbiótico (Tabela 4). Ainda que sem significância estatística, houve aumento mediano no valor absoluto do hormônio paratormônio (+11,7 pg/mL) ao final da suplementação com simbiótico.

Na figura 2 é possível identificar o comportamento individual dos desfechos de acordo com o momento da intervenção. No geral, três indivíduos apresentaram redução nos níveis de TSH no grupo prebiótico. Nesse mesmo grupo, o indivíduo que já apresentava os valores basais acima dos valores de referência (0,3 a 4 mUI/L) também apresentou aumento do hormônio ao final do estudo. No grupo simbiótico, um participante do estudo apresentou redução de TSH, dois aumentaram, e os demais mantiveram os valores séricos constantes. Já na avaliação do PTH, três indivíduos do grupo placebo apresentaram redução, três no grupo prebiótico e quatro no grupo simbiótico.

3.6 Vitamina D e Cálcio

Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para a vitamina D e cálcio quando avaliados na comparação entre os grupos, tanto antes quanto após a suplementação. Igualmente, na avaliação intra-grupo, não houve aumento ou redução estatisticamente significativa nos desfechos avaliados, tanto para o grupo placebo, como para prebiótico ou simbiótico (Tabela 4). Em relação a vitamián D, no grupo placebo, um indivíduo destoa dos demais (Figura 2) com aumento dos valores basais e no grupo simbiótico 2 indivíduos apresentam aumento do nível sérico ao final do estudo. O grupo placebo é o que apresenta maior número de indivíduos abaixo do valor de referência (<20 ng/mL). Já em relação ao cálcio, os indivíduos de todos os grupos oscilaram entre os valores de referência

Tabela 3 – Desfechos dos participantes antes e após a suplementação.

Desfechos	Placebo (n = 7)	Prebiótico (n = 8)	Simbiótico (n = 7)	Valor-p
<i>Vitamina D (ng/mL)</i>				
Basal	19,8 (13,7;23,1)	23,05 (15,9;25,1)	25,2 (14,8;31,0)	0,363 ^a
30 dias	19,3 (11,7;23,8)	23,2 (19,7;25,3)	27,6 (24,0;33,5)	0,080 ^a
Valor-p (teste pareado) ^b	0,866***	0,328***	0,128***	
Diferença	-1,3 (-2,9;4,0)	0,75 (-1,0;2,85)	2,50 (-0,7;9,9)	0,429 ^a
<i>Cálcio (mg/dL)</i>				
Basal	9,21 (0,14)	8,74 (0,14)	8,79 (0,11)	0,034**
30 dias	9,37 (0,18)	8,66 (0,11)	8,8 (0,18)	0,012**
Valor-p (teste pareado) ^b	0,360*	0,605*	0,940*	
Diferença	0,18 (0,42)	0,08 (0,39)	0,01 (0,48)	0,587**
<i>Insulina (μIU/mL)</i>				
Basal	43,53 (13,63; 50,39)	18,75 (13,62; 33,13)	22,89 (16,51; 34,63)	0,4566 ^a
30 dias	43,64 (31,15; 44,47)	21,75 (12,04; 33,4)	25,24 (16,38; 37,06)	0,212 ^a
Valor-p (teste pareado) ^b	0,600***	0,327***	0,686*	
Diferença	-3,73 (-13,81; 2,82)	1,27 (-0,92; 4,50)	-1,87 (-6,51; 2,43)	0,559 ^a

*Teste T pareado para variâncias homogêneas. **Teste de Anova de heterogeneidade para variâncias homogêneas. ***Wilcoxon ^ateste kruskal wallis. ^b6 observações no grupo Pla

Tabela 3 – Desfechos dos participantes antes e após a suplementação.

(continuação)

Desfechos	Placebo (n=7)	Prebiótico (n=8)	Simbiótico (n=7)	Valor- p
<i>TSH^b (mUI/L)</i>				
Basal	2,35 (1,65;2,49)	2,06 (1,49;2,94)	1,56 (1,13;2,38)	0,561 ^a
30 dias	2,15 (1,86;2,97)	2,12 (1,70;3,69)	2,12 (1,14;2,56)	0,690 ^a
Valor-p (teste pareado) ^b	0,600***	0,484***	0,311***	
Diferença	0,08 (0,35)	0,26 (0,83)	0,17 (0,55)	0,871 ^a
<i>PTH^b (pg/mL)</i>				
Basal	56,25 (5,10)	82,18 (11,62)	69,96 (9,59)	0,210* *
30 dias	48,6 (7,85)	70,44 (5,84)	74,87 (9,48)	0,074* *
Valor-p (teste pareado) ^b	0,191*	0,191*	0,393*	
Diferença	-8,9 (-14,9;2,9)	-5,9 (-15,9;-1,7)	11,7 (-5,2;14,5)	0,201 ^a

*Teste T pareado para variâncias homogêneas. **Teste de Anova de heterogeneidade para variâncias homogêneas. ***Wilcoxon. ^ateste kruskal wallis. ^b6 observações no grupo Placebo

Figura 2. Comportamento dos desfechos individuais por grupo, momento basal e final.

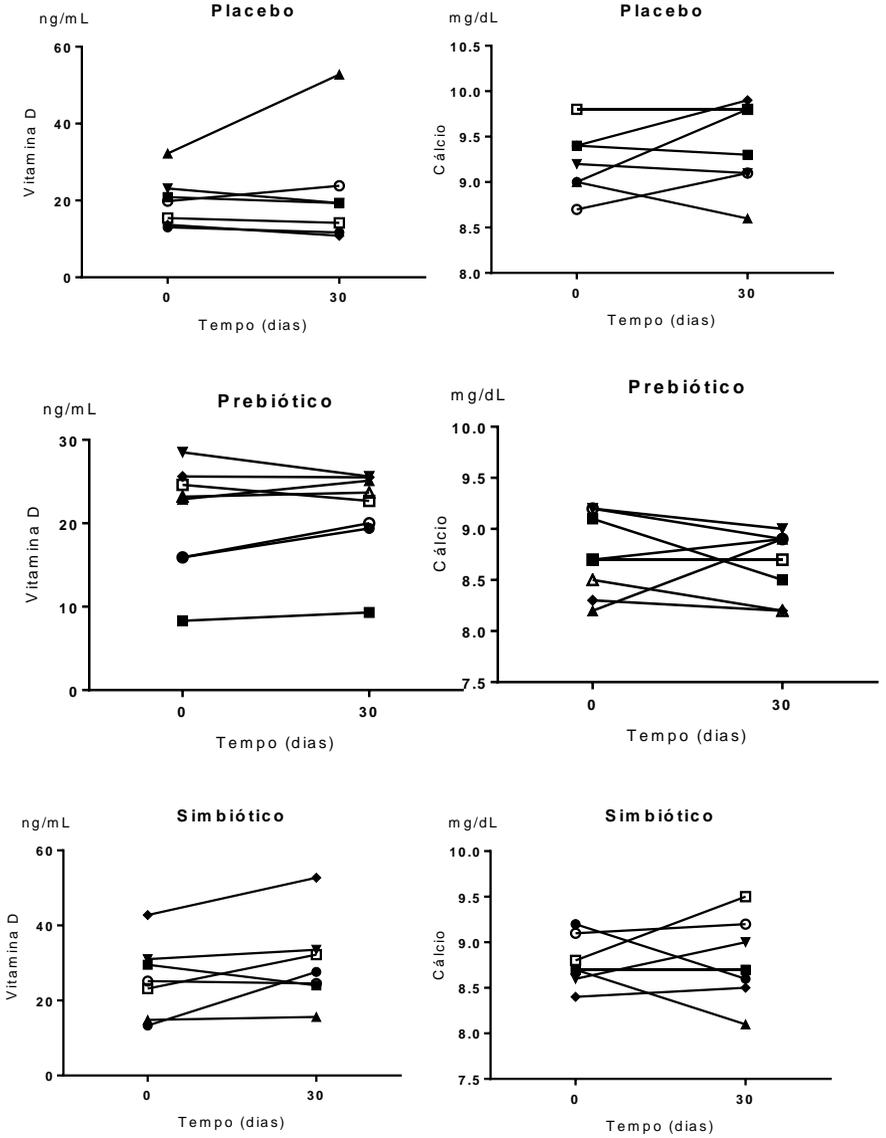


Figura 2. Comportamento dos desfechos individuais por grupo, momento basal e final. (continuação)

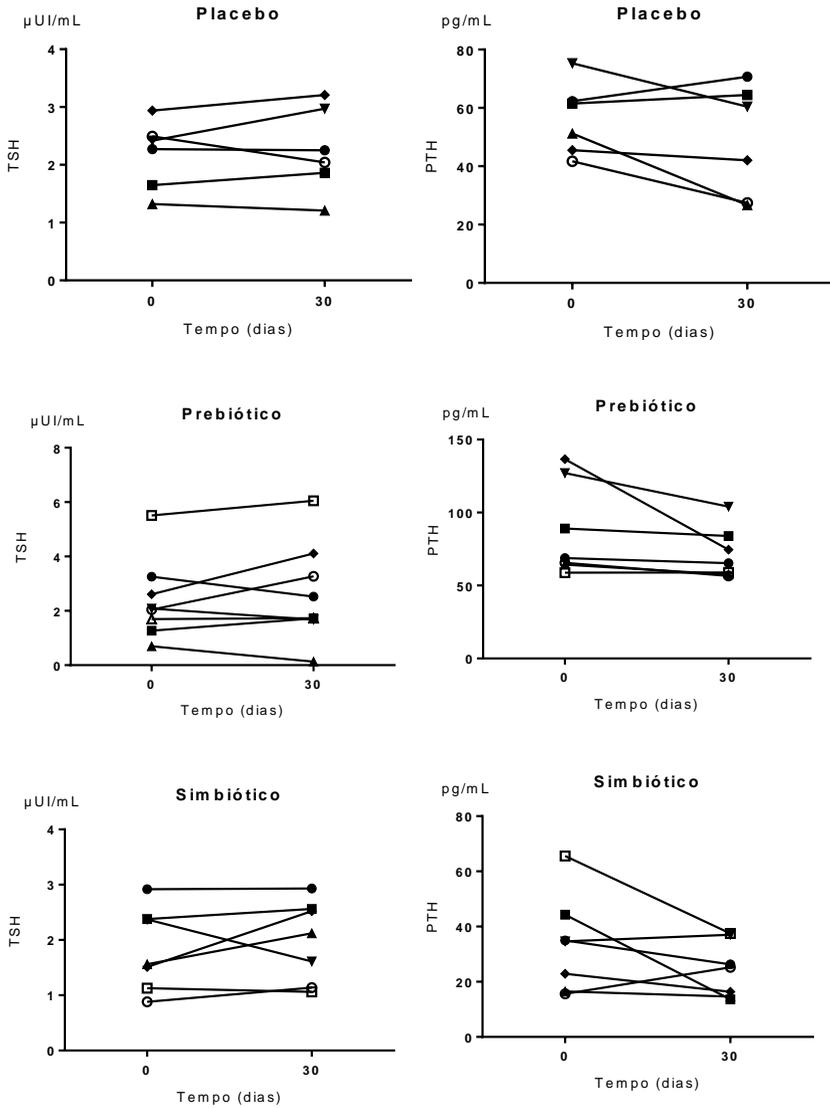
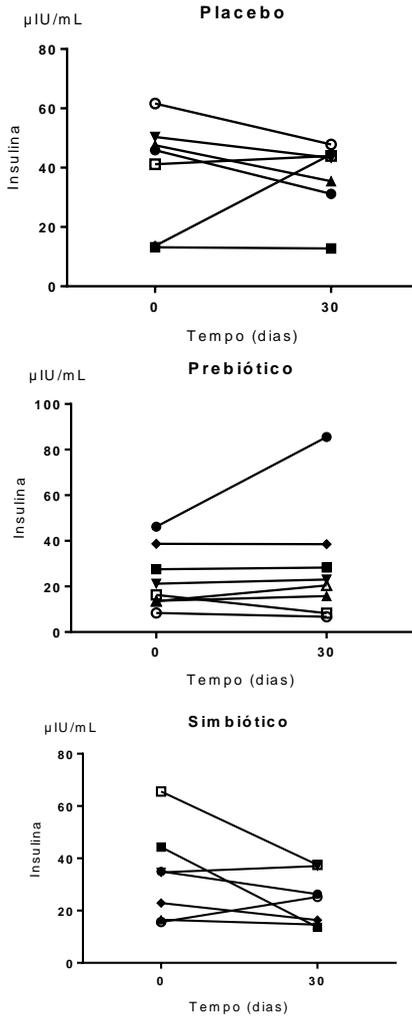


Figura 2. Comportamento dos desfechos individuais por grupo, momento basal e final. (continuação)



Legenda: TSH - Hormônio Estimulante da Tireoide, PTH – Paratormônio

4. Discussão

Embora os efeitos benéficos dos prebióticos e simbióticos tenham sido demonstrados em várias condições fisiopatológicas, seu impacto na função da tireoide em humanos obesos não foi avaliada até agora.

Nossos resultados apresentaram a manutenção dos níveis de TSH e PTH, assim como para os níveis de insulina, cálcio e vitamina D em indivíduos obesos mórbidos. Deve-se levar em consideração que a população não possuía diagnóstico de disfunção tireoidiana ou das glândulas paratireoides. Assim, a manutenção dos valores adequados, possivelmente, apoia o benefício da suplementação.

No estudo de Spaggiari e colaboradores (2017)²⁰ avaliaram a suplementação de probiótico com oito diferentes cepas, durante dois meses, em pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo, independente do IMC. Como resultado, tanto o TSH como T3 e T4, não se alteraram entre e intra o grupo intervenção e o grupo controle em todos os momentos da pesquisa.

Na obesidade, a presença de hiperleptinemia é outro importante fator para a manifestação de alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. Isto é devido ao papel regulador da leptina, que promove a expressão e síntese de TRH no núcleo hipotalâmico paraventricular (via direta) e núcleo arqueado (via indireta), estimula a secreção de TSH pela glândula pituitária que pode favorecer o aumento dos níveis séricos desse hormônio em indivíduos obesos. Assim, a etiologia das alterações nos níveis de hormônios tireoidianos na obesidade é decorrente da hiperleptinemia que estimula a síntese e secreção de TRH e TSH enquanto simultaneamente modula a capacidade de resposta da glândula tireoide TSH, inibindo a captação de iodeto e a expressão do simportador sódio/iodeto e tiroglobulina. Além disso, a leptina influencia a atividade das deiodinases, em particular a D1 no tecido adiposo subcutâneo. A mudança na expressão e atividade das enzimas deiodinases, TR α e TR β receptores e TSHR promovem um estado de resistência à ação dos hormônios da tireoide. As adipocinas inflamatórias comprometem a função tireoidiana, contribuindo para mudanças morfológicas na glândula⁵.

Em nosso estudo, existiu redução estatisticamente significativa no peso corporal e IMC no grupo prebiótico, assim como redução estatisticamente significativa na circunferência da cintura no grupo simbiótico. Parnell e Reimer (2009)²¹ avaliaram a perda de peso associado à saciedade e níveis de grelina e leptina, durante a suplementação de 21g de oligofrutose por 12 semanas em 48 indivíduos com sobrepeso e obesidade. Como resultado, houve redução

significativa do peso corporal e leptina, assim como melhora da saciedade.

A resistência à insulina é um distúrbio comum na obesidade e é caracterizada por ação prejudicada da insulina em órgãos metabolicamente ativos e tecidos. A relação entre esse distúrbio metabólico e níveis de hormônios tireoidianos tem sido amplamente investigado pela forte associação de hormônios tireoidianos e homeostase da glicose e também pela influência da insulina nas funções das regiões-alvo do cérebro, como o hipotálamo. A resistência à insulina na obesidade parece contribuir para a redução da atividade de D2 nas células tireotróficas, levando ao hipotireoidismo tecidual e subsequente aumento na síntese de TSH. Sabe-se que o T3 regula o processos metabólicos de gliconeogênese e secreção de insulina; no entanto, os mecanismos precisos pelos quais o concentrações desse hormônio podem influenciar a homeostase da glicose em indivíduos obesos ainda não foram elucidadas⁵.

Em estudo de Tajabadi-Ebrahimi et al. (2016)²² com cápsulas de simbiótico composto por três cepas de probiótico e inulina, em período de suplementação de 12 semanas, apresentou efeitos benéficos nos níveis séricos de insulina em pacientes com diagnóstico de DM2. A suplementação com simbiótico também pode melhorar a função da insulina através dos efeitos sobre a sinalização hepática da insulina, redução fosforilação do substrato receptor da insulina-1 e redução da produção de citocinas inflamatórias²³.

Em outro estudo utilizando prebiótico, 30 mulheres obesas foram suplementadas com um mix de inulina e oligofrutose (n = 15) ou placebo (maltodextrina; n = 15) por 3 meses recebendo 16 g/dia. Como resultado, os prebióticos não tiveram impacto significativo no IMC e na relação cintura/quadril, mas tenderam a diminuir a massa gorda. A intervenção também não modificou significativamente HbA1c, glicemia de jejum e insulinemia. Entretanto, acarretou em mudanças sutis na composição da microbiota intestinal que podem ter impacto importante sobre vários metabólitos importantes envolvidos na obesidade e/ou diabetes²⁴.

Uma mistura de galactooligossacarídeos foi estudada por Vulevic e colaboradores (2013)²⁵ em marcadores de síndrome metabólica, microbiota intestinal e função imunológica em 45 adultos com excesso de peso, durante 12 semanas, sendo um estudo duplo-cego randomizado e cruzado, com um período de wash-out de 4 semanas entre as intervenções. A concentração plasmática de insulina tendeu a ser menor durante o período de suplementação com GOS do que durante o período

com o placebo maltodextrina após 6 semanas, sendo uma redução estatisticamente significativa.

A ligação entre obesidade e PTH é apenas parcialmente compreendido. Foi proposto que o excesso de PTH pode promover ganho de peso aumentando o influxo de cálcio nos adipócitos e diminuindo a resposta lipolítica às catecolaminas. Em um estudo de caso-controle em mulheres obesas sem hiperparatireoidismo, a análise de regressão múltipla demonstrou que a leptina sérica é a maior variável preditiva para os níveis de PTH, sugerindo que a leptina pode afetar a secreção de PTH²⁶.

Em meta-análise realizada em 17 estudos elegíveis, incluindo 617 pacientes com hiperparatireoidismo e 1.248 controles confirmaram que os pacientes com hiperparatireoidismo têm um peso corporal ou índice de massa corporal significativamente maior em comparação aos controles. Nesse estudo também, a obesidade não estava relacionada à deficiência de vitamina D nem ao aumento dos níveis séricos de cálcio²⁷.

O aumento da adiposidade é relatado como positivamente associado aos níveis séricos de PTH e inversamente associado aos níveis séricos de 25(OH)D. A explicação atual para esse fenômeno é o aumento do sequestro de 25(OH)D em excesso de gordura subcutânea, diminuindo a biodisponibilidade da vitamina D para a absorção de cálcio. Essa diminuição da disponibilidade de 25(OH)D no soro causa um aumento compensatório na secreção de PTH para manter as concentrações séricas de cálcio²⁸. Os resultados de uma investigação mostram que o 25OHD sérico precisa ser maior de 31 ng/mL para suprimir a PTH em populações adultas de peso normal. Já para populações obesas, a supressão máxima da PTH é observada quando a 25OHD está em 11,1 ng/mL²⁹.

A diversidade de resultados obtidos em vários estudos pode ser devida aos níveis basais dos parâmetros medidos, diversas doenças associadas a intervenção, diferenças na etnia, genótipo, dose, tipo e tempo de suplementação, como também o nível patológico basal da microbiota intestinal quanto nos níveis inflamatórios/estado anti-inflamatório dos sujeitos.

Havia algumas limitações em nosso estudo, incluindo: a) As diferentes comorbidades e medicamentos utilizados pelos indivíduos; b) Os participantes não estavam em um ambiente controlado durante o período da pesquisa, tornando-os susceptíveis a mudanças no hábito de vida; c) o tamanho da amostra; d) duração relativamente curta da intervenção; e) ausência de avaliação dos níveis séricos dos demais

hormônios marcadores da função da tireoide como T3 e T4; f) também não avaliamos a composição da microbiota fecal basal e final e os níveis de leptina e adipocinas. Apesar dessas limitações, é o primeiro estudo triplo-cego a investigar o efeito do fruto-oligossacarídeo e simbiótico de múltiplas cepas no hormônio estimulante da tireoide e no paratormônio em pacientes com obesidade mórbida.

5. Conclusão

A suplementação de prebiótico e simbiótico por quatro semanas dos indivíduos obesos mórbidos não resultaram em mudanças estatísticas sobre os níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide, paratormônio, insulina, cálcio e vitamina D.

Não obstante, mais estudos são necessários com modelo semelhante (randomizado, placebo-controlado, triplo cego) preferencialmente com indivíduos obesos mórbidos e com alteração basal de TSH e PTH, para observar o efeito da suplementação quanto ao tempo e dose da intervenção especificamente, visto as evidências existentes na literatura quando relacionada à outros desfechos.

Referências

1. Abeso - Associação Brasileira Para O Estudo Da Obesidade E Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010. (Accessed May 6, 2018)
2. Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, Laurberg P, Krejbjerg A, Ovesen L, Rasmussen LB, Knudsen N. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. *PLoS One* 2014; 9:93-515.
3. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M, Thivolet C, Disse E. Increased TSH in obesity: evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab* 2015; 41: 248–251.
4. Kunc, M, Gabrych, A, Witkowski, J. Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. *Acta Biochimica Polonica* 2016; 63(2):p. 189–201, 2016.
5. Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, et al. Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. *Horm Metab Res* 2016; 48: 787–794.
6. Boulangé CL, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic Disease. *Genome Medicine* 2016; 8 (42).
7. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of

- prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(8):491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
8. Guarner F, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: probiotics and prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2012; 46 (81):468, 2012.
9. Kellow N, Coughlan M, Reid C. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* 2014; 11(7).
10. Fernandes R, et al. Effects of prebiotic and synbiotic 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* 2016; 50(3):208-217.
11. Tajadadi-Ebrahimi, M. et al. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2014; 65:34–41.
12. World Health Organization. Expert Committee on Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry Physical Status: Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series, 854. Geneva: World Health Organization; 1995. (Accessed July 6, 2018, at http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/).
13. World Health Organization. BMI classification, 2008. (Accessed July 6, 2018, at http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
14. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *Journal of Nutrition* 1994; 124 (11):2245S-2317S.
15. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, et al. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras, 4th edn. São Paulo: Atheneu, 2002.
16. Brazilian Food Composition Table. São Paulo University (USP). Food Research Center (FoRC). Version 6.0. São Paulo, 2017. (Accessed July 6, 2018, at <http://www.fcf.usp.br/tbca/>).
17. United States Department of Agriculture. Nutrient Database for standard Reference, 2018. (Accessed July 6, 2018, at <http://ndb.nal.usda.gov/>).
18. Babson AL. The Immulite automated immunoassay system. *Journal of Clinical Immunoassay* 1991; (14):83-88.

19. Gieltman HJ. An improved procedure for the determination of calcium in biochemical specimens. *Analytical Biochemistry* 1967; 18(3):521-531.
20. Giorgia S, Giulia B, Sara V, et al. Probiotics ingestion does not directly affect thyroid hormonal parameters in hypothyroid patients on levothyroxine treatment. *Frontiers in endocrinology* 2017; 8.
21. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1751.
22. Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhian A, et al. 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*. 2016.
23. Raso GM, Simeoli R, Iacono A et al. Effects of a *Lactobacillus paracasei* B21060 based synbiotic on steatosis, insulin signaling and toll-like receptor expression in rats fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 81–90.
24. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013;62:1112-21.
25. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J Nutr* 2013;143:324e31.
26. Sabrina C, Mantovanib G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. *Front Horm Res*. Basel, Karger, 2018, 49:67–84.
27. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1525–1530.
28. Lotito et al. Serum Parathyroid Hormone Responses to Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients* 2017; 9:241.

29. Gallagher JC, Yalamanchili V; Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25OHD in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol. Biol.* 2013;136, 195–200.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado com recursos próprios do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. Os suplementos foram gentilmente doados pela empresa Invictus FarmaNutrição®. Não houve envolvimento de nenhuma instituição na condução da pesquisa e na preparação do artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Ethiene da Silva Fontoura realizou a concepção e desenho do estudo, participou da coleta, análise e interpretação dos dados, da escrita do manuscrito e aprovou a versão final a ser submetida.

Ricardo Fernandes realizou a concepção e desenho do estudo, participou da coleta, análise e interpretação dos dados, da escrita do manuscrito e aprovou a versão final a ser submetida.

Luana Pucci de Lima participou da coleta e análise dos dados, revisou o conteúdo do manuscrito e aprovou a versão final a ser submetida.

Victoria Silva e Jonck participou da análise dos dados, revisou o conteúdo do manuscrito e aprovou a versão final a ser submetida.

Lote Miguel Manuel participou da coleta de dados, revisou o conteúdo do manuscrito e aprovou a versão final a ser submetida.

Erasmus Benício Santos de Moraes Trindade realizou a concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, revisou o conteúdo do manuscrito e aprovou a versão final a ser submetida.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- a) Apesar de ausência de significância estatística, verificamos manutenção dos níveis plasmáticos dos hormônios avaliados: TSH, PTH, insulina e no cálcio e na vitamina D entre os grupos nos momentos do estudo.
- b) Ainda que sem significância estatística, o consumo calórico apresentou mediana de consumo reduzido em todos os grupos de tratamento após os 30 dias de acompanhamento, quando comparado ao basal.
- c) Existiu redução estatisticamente significativa no peso corporal e IMC nos indivíduos suplementados com prebiótico, assim como houve redução na circunferência da cintura no grupo simbiótico.
- d) O risco de viés nesse tipo de estudo, em que o paciente é o único responsável pela execução do protocolo de intervenção, é alto. No entanto, controlamos a adesão pelo registro diário do consumo dos suplementos, onde foi constatado que nenhum paciente ficou por dois dias ou mais sem consumir o suplemento.
- e) Ninguém na pesquisa desistiu por efeitos adversos da suplementação, mas sim por incompatibilidade de agenda laboral.
- f) O tamanho da amostra pode ter interferido nos resultados. Apesar disso, a amostra estudada, apresentou boa validade externa.
- g) A manutenção dos desfechos avaliados após a suplementação com prebiótico e simbiótico em pacientes com diagnóstico de obesidade mórbida durante quatro semanas mostraram o importante papel da suplementação na homeostase da microbiota intestinal.
- h) Mais estudos são necessários com modelo semelhante (randomizado, placebo-controlado, triplo cego) preferencialmente com indivíduos obesos mórbidos e com alteração basal de TSH e PTH, para observar o efeito da suplementação quanto ao tempo e dose da intervenção especificamente, visto as evidências existentes na literatura quando relacionada à outros desfechos.

REFERÊNCIAS

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

AC Farmacêutica, 2009. 85 p.

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Mapa da obesidade**. Disponível em < <http://www.abeso.org.br/>>. Acesso em 5 de jun 2018.

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo, SP:2016. 186 p.

ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. **Journal Academy of Nutrition and Diet**, v. 116, s/n, p. 129-147, 2016.

BAIK, J.H. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. **BMB Reports**, v. 46, n. 11, p. 519–26, 2013.

BASTEMIR, M. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. **Swiss Med Wkly**, v. 8, n. 137, p. 431-4, 2007.

BÉTRY C., et. al. Increased TSH in obesity: evidence for a BMI-independent association with leptin. **Diabetes and Metabolism**, s/v, n. 41, p. 248–251, 2015.

BJERGVED, L. et al. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. **PLoS One**, s/v, n. 9, s/p, 2014.

BOLLAND, M. J. et al. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. **Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism**, s/v, n. 90, p. 1525–1530, 2005.

BOULANGÉ, C. L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic Disease. **Genome Medicine**. v. 8, n. 42, 2016.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia

e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. **Antropometria e Estado**

Nutricional de Crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

BROWN, E. N. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. Nov; suppl 2: n24-9, 2002.

CANI, P.D. et al. Glucose metabolism: Focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. **Diabetes & Metabolism**, v. 40, n. 4, p. 246-57, 2014.

CANI, P. D. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. **Diabetes**, v. 57, n. 6, p.1470-1481, 2008.

CAWLEY, J. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. **Journal Of Health Economics**, v. 31, n. 1, p. 219–30, 2012.

CORBETTAA, S.; MANTOVANIB, G. ·SPADA, A. Metabolic Syndrome in Parathyroid

Diseases. **Fronties of Hormone Research Home**. v. 49, s/n, p. 67–84, 2018.

DAVID, L. A. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature**, v. 505, n. 7484, p. 559-563, 2014.

ECKSTEIN, A. et al. Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology. **Med Klin**, v. 104, n. 5, p. 343-8, 2009.

FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. **WHO Technical Report Series**, 724. Geneva: WHO, 1985.

FERNANDES, R. et al. Effects of prebiotic and synbiotic 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.

FONTENELLE, L. C. et al. Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. **Hormone and Metabolic Research**, s/v, n. 48, p. 787–794, 2016.

GEREBEN, B. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. **Endocrine Reviews**. v. 29, n. 7, p. 898-938, 2008.

GHAMARI-LANGROUDI, M. et al. Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the

hypothalamus by signals of adiposity. **Mol Endocrinology**, s/v , n. 24, p. 2366–2381, 2010.

GIELTMAN, H. J. An improved procedure for the determination of calcium in biochemical specimens. **Analytical Biochemistry**, v. 18, n. 3, p. 521-531, 1967.

GIBSON, G. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology Hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491-502, 2017.

GRANDJEAN, E. M; AUBRY, J.M. Lithium: Updated Human Knowledge Using an Evidence-Based Approach: Part III: Clinical Safety. **CNS Drugs**, v. 23, n. 5, p. 397-418, 2009.

GREENSPAN, F., Gardren D, Basis & Clinical Endocrinologi; 7ª edição; San Francisco 2004.

GUARNER, F. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: probiotics and prebiotics. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, n. 81, p. 468, 2012.

HAZENBERG, M.P.; HERDER, F.; VISSER, T.J. Effects of inhibition of type I iodothyronine deiodinase and phenol sulfotransferase on the biliary clearance of triiodothyronine in rats. **Endocrinology**, s/v, n. 2, p. 153-157, 1988.

HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, s/n, p. 506–514, 2014.

INVICTUS. *FIBERFOS*[®]. Disponível em:
<<http://www.bacteriasdobeminvictus.com.br/fiberfos>>. Acesso em: 30
nov. 2015a.

INVICTUS. *Simbioflora*[®]. Disponível em:
<<http://www.bacteriasdobeminvictus.com.br/simbioflora>>. Acesso em:
30 nov. 2015b.

IOM. INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference intake:
application in Dietary Assessment**. Washington (DC): National
Academic Press; 2001. 285p.

JAGRITI, U. et. al. Obesity as Disease. **Medical Clinics of North
America**, v. 102, n. 1, p.13-33, 2018.

JIANG, H. et al. Altered fecal microbiota composition in patients with
major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 48, p.
186–194, ago. 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CRAVEIRO J. *Histologia Básica*: 10. ed. São
Paulo: Guanabara Koogan, 2004.

KAMADA et al. Role of the gut microbiota in immunity and
inflammatory disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 5, p.
321-35, 2013.

KELLOW, N.; COUGHLAN, M.; REID, Christopher. Metabolic
benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of
randomised controlled trials. **British Journal of Nutrition**, v.11, n.7,
2014.

KUNC, M.; GABRYCH, A.; WITKOWSKI, J. Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. **Acta Biochimica Polonica**, v. 63, n. 2, p. 189–201, 2016.

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

LONGHI, S.; RADETTI, G. Thyroid function and obesity. **Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology**, v. 5, n. 1, p. 40–44, 2013.

LOTITO et al. Serum Parathyroid Hormone Responses to Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Nutrients**, v. 9, s/n, p. 241, 2017.

MARTINEZ, R. C. R.; BEDANI, R.; SAAD, S. M. I. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 12, 1993-2015, 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância Brasil 2014: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2015.

NEPA-UNICAMP. **NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Tabela brasileira de composição de alimentos**. 4. ed. Campinas: NEPA/Unicamp, 2011. 161 p.

PINHEIRO, A. B. V. et al. **Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 75p.

POTENZA, M. Obesity, food, and addiction: emerging neuroscience and clinical and public health implications. **Neuropsychopharmacology**, v, 39n, 1, p. 249–50, 2014.

QIN, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. **Nature**, 490, 55–60, 2014.

_____. 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.

_____. 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, 2013a.

_____. Resolução n.º 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2013b.

RICKHAM, P. P. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5402, p. 177, 1964.

ROBERFROID, M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, S1e63, 2010.

ROEF, G.L. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. **Thyroid**, s/v, n. 24, p. 223–231, 2014.

ROSENBAUM, M. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. **American Journal of Clinical Nutrition**, s/v, n. 71, p. 1421–32, 2000.

SABATER-MOLINA, M. et al. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 65, n. 3, p. 315-328, 2009.

SANZ et al. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. **Pediatric Research**. v, 77, s/n, p. 236–244, 2015.

SCHROEDER, B. O.; BÄCKHED, F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. **Nature Medicine**, v. 22, n. 10, p. 1079–1089, out. 2016.

SOMMER, F.; BÄCKHED, F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. **Nature Reviews and Microbiology**, v. 11, p. 227-238, 2013.

TAJADADI-EBRAHIMI, M. et al. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. **Annals of Nutrition and Metabolism**, p 65:34–41, 2014.

THOMPSON, F. E.; BYERS, T. Dietary assessment resource manual. **Journal of Nutrition**, v. 124, n. 11, p. 2245S-2317S, 1994. Suplemento.

TUULARI, J. J. et al. Neural circuits for cognitive appetite control in healthy and obese individuals: an fMRI study. **PLoS One**, v. 10, n. 2, s/p, 2015.

USDA. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **Nutrient Database for standard Reference. 2018**. Disponível em: <<http://ndb.nal.usda.gov/>>. Acesso em 20 de jan 2018.

VADDER, F. et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. **Cell**, p. 156:84–96, 2014.

VIRILI, C.; CENTANNI, M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis?. **Endocrine**, v. 49, n. 3, p. 583-7, 2015.

WANG, Y.; KASPER, L. H. The role of microbiome in central nervous system disorders. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 38, p. 1–12, 2014.

WHO Guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. Geneva: WHO, 2010.

WHO, W. H. O. **The global burden of disease: 2004 update**. WHO PRESS, W. H. O. Geneva 2008.

_____. 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.

WILLET, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. W. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220S-1228S, 1997. Suplemento.

WHITLOCK, G. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet**, s/v, n. 373, p. 1083-96, 2009.

WOTING, A.; BLAUT, M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. **Nutrients**, v.8, n.4, p. 202, 2016.

APÊNDICE A – ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES DURANTE O PERÍODO DA SUPLEMENTAÇÃO

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 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.

Observação: Ao uso de qualquer medicamento ou suplemento nutricional, anotar o nome, dose e tempo utilizado.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

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

2. Título do projeto: Efeito da suplementação de prebiótico e simbiótico sobre a resposta inflamatória e indicadores do estado nutricional em indivíduos com obesidade mórbida: um ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado e 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 a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação, a qualquer momento. Mesmo que o(a) Senhor(a) não queira participar do estudo, não haverá nenhuma desvantagem, inclusive em relação ao seu tratamento e aos cuidados que tenha direito a receber.

5. Descrição do estudo: A pesquisa acontecerá no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, localizado no Campus Universitário, município de Florianópolis, estado de Santa Catarina. Serão convidados a participar do estudo pessoas com diagnóstico de obesidade mórbida. Neste estudo, pretende-se avaliar se a suplementação de prebiótico ou simbiótico apresenta benefícios à saúde humana. *Prebióticos* são produtos alimentares não digeridos pelo corpo e que estimulam o crescimento de bactérias benéficas no intestino. *Probióticos* são micróbios vivos (ou bactérias vivas) que, quando ingeridos em quantidades adequadas, produzem benefícios à saúde

humana. Essas bactérias são consideradas seguras para o consumo, desde que consumidas na dose correta. Já os simbióticos são produtos que contêm tanto prebióticos quanto probióticos. Entre os benefícios que estes suplementos podem trazer, destaca-se a melhora da saúde do intestino e a melhora da defesa do organismo, além de auxiliar na perda de peso. Apesar disso, é importante destacar que todos estes benefícios foram observados em indivíduos sem obesidade ou com outras doenças. Em seres humanos com obesidade, ainda existe dúvida se estes suplementos podem trazer todos estes benefícios. Assim, o resultado da pesquisa pode trazer informações importantes para indivíduos que tem esta condição de saúde (obesidade).

Caso aceite participar, serão coletados: dados do prontuário; peso, altura e circunferência da cintura; amostras de sangue para avaliação em laboratório.

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

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

É importante deixar claro que o(a) Senhor(a) não poderá escolher qual suplemento quer 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 término do estudo será revelado qual suplemento foi fornecido. Em todos os quatro 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 do laboratório de análises clínicas do HU. Essas amostras de sangue serão usadas para dosagem de substâncias e células que servirão de indicadores para os possíveis efeitos do prebiótico e simbiótico.

Além disso, haverá contatos telefônicos uma vez por semana, a fim de acompanhar o andamento do estudo.

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

6. Riscos e desconfortos: Os efeitos prejudiciais decorrentes da suplementação de prebiótico e simbiótico não são frequentes, entretanto, pode ocorrer aumento de gases, náuseas e dor na barriga. Estudos em indivíduos sem obesidade ou que realizaram cirurgia de redução do estômago não apresentaram efeitos prejudiciais à saúde humana após a suplementação dessas substâncias. Caso o(a) Senhor(a) aceite participar do estudo e ocorra algum desconforto após o início da suplementação, favor interromper o consumo e entrar em contato com os pesquisadores. Importante: Se você for alérgico a prebiótico e/ou simbiótico e/ou maltodextrina, NÃO aceite participar do estudo. No que diz respeito à coleta de sangue, pode existir desconforto decorrente da entrada da agulha e retirada do sangue. Com relação à coleta de peso, altura e circunferência da cintura, o estudo não prevê riscos. Ainda assim, se houver qualquer dano à sua saúde decorrente da sua participação na pesquisa, o(a) Senhor(a) receberá todo o tratamento gratuitamente, inclusive despesas com transporte ou medicamentos, sem custos para o(a) Senhor(a), assim como terá direito à indenização por danos, por parte do pesquisador e da instituição envolvida nas diferentes fases da pesquisa.

7. Benefícios: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto (financeiro, por exemplo). Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes à ciência. Os resultados podem trazer benefícios a todos os seres humanos 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 é realizado o tratamento da obesidade e os suplementos serão doados pelo pesquisador.

9. Esclarecimentos e dúvidas: Se o(a) Senhor(a) tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, com o doutorando Ricardo Fernandes pelos seguintes meios: telefone fixo: (48) 3721-9784 (ramal 23); telefone celular: (48) 09139753; e-mail: erasmotrindade@gmail.com; Ethiene.fontoura@gmail.com. O(a) Senhor(a) pode também entrar em contato com o pesquisador

responsável, Prof. Dr. Erasmo Trindade, no seguinte endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição, 3º andar, sala 214, Rua Delfino Conti, s/n, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina.

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

Esta pesquisa está pautada nas orientações e recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012 e suas complementares.

Se tiver dúvidas sobre seus direitos, o(a) Senhor(a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, coordenador Ylmar Corrêa Neto pelo telefone (48) 3721-6094 ou diretamente no próprio Comitê que fica localizado no prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, Rua Desembargador Vitor Lima, nº 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 e simbiótico sobre a resposta inflamatória e indicadores do estado nutricional em indivíduos com obesidade mórbida: um ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado e triplo cego.** Além de ter lido e entendido todas as informações fornecidas sobre minha participação na pesquisa, tive oportunidade de discuti-las e fazer perguntas. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência e/ou tratamento.

Florianópolis, _____ de _____ de 201__.

Nome e assinatura do paciente

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

Ethiene da Silva Fontoura

APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS

Nº prontuário HU/UFSC: _____ Nº da randomização:

Nome: _____

E-mail: _____

Telefones: _____

Procedência/Endereço: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

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

Se _____ sim,
qual: _____

Comorbidades: _____

Medicamentos previamente utilizados (antes da inclusão no
estudo): _____

Data de nascimento: ____/____/____

Data de início da suplementação: ____/____/____

Data do término da suplementação: ____/____/____

Número de suplementos ingeridos: _____

APÊNDICE D – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E LABORATORIAL

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Estatura: _____

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

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Marcador	M₀ (Basal)	M₁ (30 dias)
PCR (mg/L)		
Albumina (g/dL)		
Sódio (mEq/L)		
Potássio (mEq/L)		
Fósforo (mg/dL)		
Vitamina D (ng/mL)		
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)		
Ácido fólico (ng/mL)		
Cálcio sérico (mg/dL)		
Insulina (IU/mL)		
Glicemia de jejum (mg/dL)		
Hemoglobina glicada (%)		
TSH		
PTH		

APÊNDICE E – PARÂMETROS CLÍNICOS

Fármacos utilizados: M ₀ – M ₁ – M ₂ – M ₃ –
Alterações gastrointestinais: M ₀ - () Não () Sim Quais: M ₁ - () Não () Sim Quais: M ₂ - () Não () Sim Quais: M ₃ - () Não () Sim Quais:
Presença de constipação (segundo critérios do ROMA III, 2006): M ₀ – M ₁ – M ₂ – M ₃ –
Consistência e formato das fezes (segundo critérios da Escala de Bristol, 1997): M ₀ – () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 M ₁ – () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 M ₂ – () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 M ₃ – () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7
Uso de suplementos vitamínicos e minerais: () Não () Sim
Qual: Dose:
Prática de atividade física: () Não () Sim Quantas vezes por semana: Tipo de atividade: Duração da atividade:
<u>*Somente para o sexo feminino:</u> Período menstrual regular: () Sim () Não Data da última menstruação: ____/____/_____ Menopausa: () Sim () Não Ausência de ovulação por contracepção hormonal contínua: () Sim () Não

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE
ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico em indivíduos com obesidade mórbida

Pesquisador: Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49274715.9.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.340.253

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está adequadamente instrumentalizada e os pesquisadores acataram as orientações de ajuste do TCLE conforme a Resolução 466/2012.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi reajustado adequadamente conforme a Resolução 466/2012.

Recomendações:

sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

conclusão: aprovado.