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

EFEITO DO CONSUMO DE SIMBIÓTICO POR MULHERES OBESAS: AVALIAÇÃO DO IMPACTO SOBRE PESO CORPORAL E VARIÁVEIS ASSOCIADAS À OBESIDADE

MARJORIE OSTROWSKI

RIO DE JANEIRO
2016

MARJORIE OSTROWSKI

EFEITO DO CONSUMO DE SIMBIÓTICO POR MULHERES OBESAS: AVALIAÇÃO DO IMPACTO SOBRE PESO CORPORAL E VARIÁVEIS ASSOCIADAS À OBESIDADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição (PPGN), Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Humana.

Orientadora: Prof[a] Dr[a]. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes
Coorientadora: Prof[a] Dr[a]. Eliane Lopes Rosado

RIO DE JANEIRO
2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Ostrowski, Marjorie

Efeito do consumo de simbiótico por mulheres obesas: avaliação do impacto sobre peso corporal e variáveis associadas à obesidade **/** Marjorie Ostrowski. - Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2016.

133 f. : il. ; 31 cm.

Orientadoras: Márcia Soares da Mota e Silva Lopes e Eliane Lopes Rosado.

Dissertação (mestrado) – UFRJ, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição, 2016.

Referências bibliográficas: f. 80-90.

1. Simbióticos. 2. Microbioma Gastrointestinal. 3. Composição Corporal. 4. Obesidade. 5. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. 6. Mulheres. 7. Nutrição - Tese. I. Lopes, Márcia Soares da Mota e Silva. II. Rosado, Eliane Lopes. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição. IV. Título.

MARJORIE OSTROWSKI

EFEITO DO CONSUMO DE SIMBIÓTICO POR MULHERES OBESAS: AVALIAÇÃO DO IMPACTO SOBRE PESO CORPORAL E VARIÁVEIS ASSOCIADAS À OBESIDADE

Aprovada em 30 de março de 2016.

Prof[a] Márcia Soares da Mota e Silva Lopes - Doutora em Ciências
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Orientadora

Prof[a] Avany Fernandes Pereira - Doutora em Ciências dos Alimentos
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof[a] Eliane Fialho de Oliveira - Doutora em Ciências
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof[a] Regina Maria Cavalcanti Pilotto Domingues - Doutora em Ciências
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Aos meus, que sempre acreditaram em mim e por mim.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela presença, repouso e confidencialidade diária.

À minha orientadora Dra. Márcia, pelos ensinamentos, conselhos e confiança depositada. Obrigada pelo acolhimento e carinho.

À minha coorientadora Dra. Eliane, que passei a admirar, por todo o auxílio e aprendizado.

À Louise pela grande parceria Oliveira e Ostrowski, conseguimos!

À professora Dra. Ana Luísa por todo auxílio e contribuição concedidos.

À equipe da Micro, professora Regina, Leandro, Karla e Éder pelo suporte. Ainda há muito a ser trabalhado.

À Dani, aluna de iniciação científica, por toda ajuda.

À farmácia de manipulação Officilab pelo envase do FOS, doação e envase da maltodextrina.

À farmácia de manipulação Quintessência pela manipulação das cápsulas.

Às minhas voluntárias por colaborarem com essa pesquisa!

"O Senhor os precedia, de dia, numa coluna de nuvem, para lhes mostrar o caminho; de noite, numa coluna de fogo para iluminar, a fim de que pudessem andar de dia e de noite. De dia não se afastava do povo a coluna de nuvem, nem de noite a coluna de fogo".

Ex. 13, 21-22

OSTROWSKI, Marjorie. **Efeito do consumo de simbiótico por mulheres obesas: avaliação do impacto sobre peso corporal e variáveis associadas à obesidade**. Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) – Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

RESUMO

A obesidade é considerada uma epidemia mundial. Recentemente tem sido relacionada a alteração na microbiota, em especial, nos Firmicutes/Bacteroidetes. Estudos com finalidade de modular a microbiota e, por conseguinte melhorar parâmetros ligados à obesidade estão sendo conduzidos com a utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração de simbiótico sobre o peso corporal, lipemia e glicemia de mulheres obesas. Trata-se de um ensaio clínico (www.ClinicalTrials.gov - Access Number: NTC02505854), randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Trinta e quatro mulheres foram alocadas aleatoriamente em dois grupos: simbiótico e placebo. O primeiro foi orientado a ingerir cápsulas gastro-resistente contendo *Bifidobacterium lactis* 10^9 UFC e sachês com 5g de frutooligossacarídeos. O segundo recebeu cápsulas e sachês placebos. Ambos foram tratados com dieta hipocalórica por oito semanas. Amostras de sangue foram coletadas na semana basal e final. Foram avaliados os parâmetros: peso, índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura, colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL), glicemia e insulinemia. Vinte e duas mulheres concluíram o estudo. O peso e o IMC reduziram nos dois grupos ($p \leq 0,05$). Não foram observadas alterações em CT, TG, LDL-c, HDL-c e glicemia ($p > 0,05$). O consumo de simbiótico não promoveu redução no peso e alteração de parâmetros metabólicos em mulheres com obesidade. O grupo suplementado teve redução do percentual de massa gorda e do perímetro da cintura em comparação com o tempo basal e melhora na frequência de evacuação.

Palavras chave: obesidade, microbiota, *Bifidobacterium lactis*, frutooligossacarídeos, simbióticos.

OSTROWSKI, Marjorie. **Effect of consumption of synbiotic for obese women : evaluation of the impact on body weight and variables associated with obesity.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertation (Masters in Human Nutrition) – Nutrition Institute Josué de Castro, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

ABSTRACT

Obesity is a worldwide epidemic. Recently it has been related to changes in the microbiota, especially in the Firmicutes / Bacteroidetes. Studies with the purpose of modulating the microbiota and thereby improve parameters related to obesity are being conducted with the use of probiotics, prebiotics and synbiotics. The objective of this study was to evaluate the symbiotic administration's effect on body weight, blood glucose and lipemia obese women. This is a clinical trial (www.ClinicalTrials.gov - Access Number: NTC02505854), randomized, double-blind, placebo controlled. Thirty-four women were randomly allocated into two groups: symbiotic and placebo. The first was instructed to ingest gastro-resistant capsules containing Bifidobacterium lactis 10^9 *CFU and sachets with frutooligossacarídeos 5g. The second group received capsules and placebos sachets. Both were treated with low-calorie diet for eight weeks. Blood samples were collected at baseline and final week. The parameters analyzed were: weight, body mass index (BMI), waist circumference, total cholesterol and fractions (HDL, LDL and VLDL), glucose and insulin. Twenty-two women completed the study. The weight and BMI decreased in both groups* ($p \leq 0.05$)*. There were no changes in TC, TG, LDL-C, HDL-C and glucose levels* ($p>0.05$)*. Consumption of symbiotic did not promote weight reduction and changes in metabolic parameters in women with obesity. The supplemented group had reduced body fat percentage and waist circumference compared to the baseline time and improvement in stool frequency.*

Keywords: obesity, microbiota, Bifidobacterium lactis, fructooligosaccharides, symbiotic.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC - Acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintase

ACT - Água corporal total

AGCC - Ácido graxo de cadeia curta

AGL - Ácido graxo livre

AGM - Ácido graxo monoinsaturado

AGP- Ácido graxo poli-insaturado

AGS- Ácido graxo saturado

AMPK - Proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina

ANGPTL4 - Proteína 4 tipo angiopoietina (*Angiopoietin-Like 4*)

ANOVA - Análise de Variância

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BIA- Bioimpedância

CCS - Centro de Ciências da Saúde

CD14 - Receptor CD14

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CHO - Carboidratos

ChREBP - Proteina de Ligação a Elemento Regulador de Carboidrato (*Carbohydrate response element-binding protein)*

COL - Colesterol

CT - Colesterol total

DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis

DM2 - Diabetes *mellitu*s tipo 2

eCB - Sistema endocanabinóide

ECR - Ensaio clínico randomizado

FIAF - Fator adiposo induzido pelo jejum

FOS - Frutooligossacarídeos

GC- Grupo controle

GLP-1 - Peptídeo semelhante ao glucagon 1 (*Glucagon-like peptide-1)*

GLP-2 - Peptídeo semelhante ao glucagon 2 (*Glucagon-like peptide-2*)

GLUT-4 - Proteína facilitadora do transporte de glicose 4

GP- Grupo placebo

GPCR - Receptores acoplados à proteína G

GPR41 - Receptor acoplado à proteína G41

GPR43 - Receptor acoplado à proteína G43

GS- Grupo simbiótico

GT - Grupo teste

HbA1c - Hemoglobina glicada

HDL -c - Lipoproteína de alta densidade (*High-density lipoprotein*) colesterol

HF - Dieta hiperlipídica (*High fat*)

HMG-CoA-redutase - 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase

HOMA - Modelo de avaliação da homeostase (*Homeostatic model assessment*)

HOMA-IR - HOMA-Resistência à insulina (*HOMA-Insulin Resistance)*

HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de massa corporal

INJC - Instituto de Nutrição Josué de Castro

IPAQ- Questionário internacional de atividades físicas

ISAPP - Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos

LACFAR - Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia

LANUTRI - Laboratório de Avaliação Nutricional

LBP - Proteína ligadora de lipopolissacarídeo

LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade *(Low-density Lipoprotein)* colesterol

LIP - Lipídeos

LPL - Lipoproteína lipase

LPS - Lipopolissacarídeo

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1)*

MG - Massa gorda

MM - Massa magra

OMS – Organização Mundial da Saúde (*World Healt Organization*)

PA - Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAD - Pressão arterial sistólica

PC - Perímetro da cintura

PCR - proteína C reativa

POF - Pesquisa de Orçamento Familiar

PTN - Proteínas

PYY - Peptídeo YY

RI - Resistência à insulina

sCD14 - Receptor CD14 solúvel

SHIME - Simulador de Ecossistema Intestinal Humano

SII - Síndrome do Intestino Irritável

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SREBP-1 - Proteina de Ligação a Elemento Regulador de Esterol 1 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein 1*)

TCLE - Termo de consentimento livre esclarecido

TG - Triglicerídeos

TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

TRL - Receptores do tipo Toll (*Toll-Like Receptors*)

TRL-4 - Receptores do tipo Toll 4 (*Toll-Like Receptors 4*)

TTOG - Teste de tolerância oral à glicose

UFC - Unidades formadoras de colônia

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

VET - Valor energético total

VLDL-c - Lipoproteína de muito baixa densidade colesterol

ZO-1 - Proteína da zônula de oclusão

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Esquema geral do estudo. 50

Quadro 2- Pontos de corte para perímetro da cintura e riscos de complicações metabólicas associadas à obesidade. 53

Quadro 3- Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual de consultório >18 anos. 53

Quadro 4- Valores de referência do perfil lipídico para adultos > 20 anos. 55

Quadro 5- Classificação do nível de atividade física, segundo o questionário internacional de atividade física (IPAQ). 56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Efeito do consumo de prebióticos sobre saúde metabólica, parâmetros antropométricos e consumo energético em indivíduos com excesso de peso ou eutróficos. 30

Tabela 2. Efeito do consumo de probióticos sobre saúde metabólica, parâmetros antropométricos e consumo energético em indivíduos com excesso de peso ou eutróficos. 37

Tabela 3. Efeito do consumo de simbióticos sobre saúde metabólica, parâmetros antropométricos e consumo energético em indivíduos com excesso de peso ou eutróficos. 44

Tabela 4. Distribuição percentual dos macronutrientes, ácidos graxos saturados, poli-insaturados e monoinsaturados, colesterol e fibras do plano alimentar prescrito. 52

Tabela 5. Dados basais das voluntárias. 60

Tabela 6. Adesão à intervenção simbiótica. 61

Tabela 7. Comparação de variáveis de consumo alimentar entre grupos no período basal e após a intervenção dietética, e análise das variações por grupo. 62

Tabela 8. Comparação de variáveis antropométricas, de composição corporal e pressão arterial entre grupos no período basal e após a intervenção dietética, e análise das variações por grupo. 64

Tabela 9. Comparação de variáveis laboratoriais entre grupos no período basal e após a intervenção dietética, e análise das variações por grupo. 66

Tabela 10. Escore médio para sintomas gastrointestinais, como base na escala Likert, no tempo inicial e ao final do estudo. 69

Tabela 11. Distribuição percentual do padrão de fezes, de acordo com a escala Bristol. 70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos propostos para o papel dos prebióticos e probióticos na modulação da microbiota. 27

Figura 2. Fluxograma de recrutamento das voluntárias do estudo. 58

Figura 3. Classificação do nível de atividade, por grupo, no ínicio e no final do estudo. 68

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1- Artigo de revisão sistemática.

Anexo 2- Aprovação do comitê de ética.

Anexo 3- Questionário de triagem *online.*

Anexo 4- Termo de consentimento livre e esclarecido.

Anexo 5- Questionário de coleta de dados gerais.

Anexo 6- Protocolo de avaliação antropométrica.

Anexo 7- Protocolo para medida da pressão arterial (PA) - Omron® (modelo hem-742int).

Anexo 8 - Protocolo para avaliação da composição corporal.

Anexo 9- Orientações para registro alimentar.

Anexo 10- Questionário internacional de atividade física (IPAQ).

Anexo 11- Avaliação dos sintomas gastrointestinais.

Anexo 12- Escala de Bristol.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17
2. REFERENCIAL TEÓRICO 19
2.1 Obesidade 19
2.2 Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade 20
2.2.1 Microbiota intestinal: adiposidade, endotoxemia metabólica e resistência à insulina .. 23
2.3 Modulação da microbiota por meio de prebióticos, probióticos e simbióticos 28
2.3.1 Prebióticos: definição e características 28
2.3.2 Benefícios do consumo de prebióticos 29
2.3.3 Probióticos: definição e características 34
2.3.3.1 *Bifidobacterium spp. e Lactobacillus spp* 35
2.3.3.2 Efeitos do consumo de probióticos 36
2.3.4 Simbióticos: definição e características 43
2.3.4.1 Efeitos da utilização de simbiótico 43
2.4 Justificativa 47
2.5 Objetivos 47
2.5.1 Objetivo geral 47
2.5.2 Objetivos específicos 47
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 48
3.1.Delineamento experimental 48
3.2 Considerações éticas 48
(CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/ UFRJ) (ANEXO 2) 48
3.3 Local do estudo 48
3.4 População e amostra 48
3.5 Esquema geral do estudo 49
3.6 Intervenção e tratamento dietético 50
3.7 Avaliação antropométrica 52
3.7.1 Índice de massa corporal 52
3.7.2 Perímetro da cintura 52
3.8 Pressão arterial 53
3.9 Avaliação da composição corporal 54
3.10 Avaliação da ingestão alimentar 54

3.11 Avaliação laboratorial 54
3.12 Avaliação da atividade física habitual 56
3.13 Avaliação da presença de sintomas gastrointestinais e da consistência das fezes 56
3.14 Análises estatísticas 57
4. RESULTADOS 58
4.1 População e amostra 58
4.2 Adesão à intervenção simbiótica e ao tratamento dietético 61
4.3 Variação de parâmetros antropométricos, de composição corporal e pressão arterial ao longo do estudo 63
4.4 Variação de parâmetros laboratoriais ao longo do estudo 66
4.5 Atividade física 68
4.6 Sintomas gastrointestinais, frequência de evacuações e consistência das fezes 69
5. DISCUSSÃO 71
6. CONCLUSÃO 79
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 80
ANEXO 1- ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 91

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial resultante de fatores ambientais e genéticos que se caracteriza pelo aumento excessivo de gordura corporal, como causa do desequilíbrio energético, desencadeado pelo aumento da ingestão de macronutrientes em detrimento da diminuição do gasto (COUTINHO, 1999; DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2009).

Segundo a Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) (2008-2009), a obesidade atinge aproximadamente 15% da população adulta (BRASIL, 2010). Essa enfermidade é um importante problema de saúde pública, considerada uma epidemia global, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças cônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, doenças cardiovasculares e alguns tipos de cânceres (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2009).

Um componente ambiental que tem sido associado à obesidade e, como consequência, suas comorbidades é a microbiota intestinal (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006). Apesar de pesquisas neste âmbito serem recentes, estudos de revisão descrevem a microbiota como importante componente na homeostase do metabolismo energético (KOOTTE et al., 2012; DE MORAES et al., 2014; SERINO et al., 2014; MORENO-INDIAS et al., 2014; SANCHEZ et al., 2015).

Tal proposta fundamenta-se nas seguintes constatações obtidas em estudos experimentais: a) a microbiota de obesos pode promover melhor aproveitamento de energia advinda da dieta e armazenamento na forma de gordura no hospedeiro, podendo esta ser considerada um fenótipo transmissível (BÄCKHED et al., 2004; TURNBAUGH et al., 2006; BÄCKHED et al., 2007); b) a microbiota parece ser capaz de interferir no estado inflamatório devido a endotoxemia metabólica e isso pode repercutir no controle glicêmico (CANI et al., 2007b); c) a microbiota atua na modulação da secreção de peptídeos derivados do intestino que atuam sobre mecanismos de saciedade e sobre as proteínas de junção do intestino (DELZENNE; NEYRINCK; CANI, 2011).

Recentes estudos científicos justificam a utilização de suplementos probióticos, prebióticos e simbióticos para modulação da microbiota intestinal e melhora de parâmetros bioquímicos, antropométrico, de composição corporal em modelos experimentais e humanos (KOOTTE et al., 2012; DA SILVA et al., 2013; DE MORAES et al., 2014).

Dentre as atribuições concedidas ao consumo de prebióticos e probióticos podem ser destacados alguns benefícios observados como: perda de peso e redução da adiposidade (PARNELL; REIMER, 2009; KADOOKA et al., 2010; KADOOKA et al., 2013; PARK; BAE et al., 2015), aumento da saciedade (KONDO et al., 2010; KELLOW; COUGHLAN; REID, 2014; POURGHASSEM et al., 2013), modulação da microbiota (CANI et al., 2007b; DEWULF et al., 2013), melhora da glicemia (GENTA et al., 2009; ANDREASEN et al., 2010; EJTAHED et al., 2012; POURGHASSEM et al., 2013; DEHGHAN et al., 2014; RUAN et al., 2015) e perfil lipídico (BALCÁZAR-MUÑOZ et al., 2003; YADAV et al., 2007; ATAIDE-JAFARI et al., 2009; EJTAEHD et al., 2011).

Quando combinados, os probióticos e prebióticos dão origem aos simbióticos (KOLIDA; GIBSON, 2011). Em virtude dos benefícios propostos pelo consumo tanto de prebióticos quanto de probióticos, em diversas variáveis pelos estudos citados acima, é provável que a utilização de ambos possa promover e/ou potencializar tais efeitos. Com isso, intervenções com simbióticos estão sendo conduzidas com a finalidade de melhorar parâmetros atrelados à obesidade (MOROTI et al., 2012; KELISHADI et al., 2014; BOMHOF et al., 2014; ESLAMPARAST et al., 2014).

No entanto, a contribuição da modulação da microbiota sobre a obesidade em humanos ainda não está bem descrita. Ademais, há grande heterogeneidade nos estudos de intervenção no que diz respeito a variáveis de confusão como: a população (idade, sexo, etnia), padrão alimentar dos indivíduos, quantidade e qualidade do prebiótico e do probiótico utilizado e o tempo de intervenção realizado nos ensaios (MORENO-INDIAS et al., 2014), sendo necessários mais ensaios clínicos randomizados e controlados para elucidar esta questão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

A obesidade é considerada um problema de saúde pública em decorrência do seu crescente aumento tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento e por sua associação com outras doenças (KELLY et al., 2008).

Possui etiologia multifatorial derivada de combinações ambientais (aumento do consumo calórico e redução do gasto energético, associados ou não) e genéticas (COUTINHO, 1999; DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2009).

Desde a década de 80 o número de obesos dobrou. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que no ano de 2014, 39% dos adultos com idade superior a 18 anos tinham excesso de peso (2 bilhões de adultos), destes 13% eram obesos índíce de massa corporal (IMC) $\geq$30 kg / m^2, sendo 11% dos homens e 15% das mulheres e perfazendo quase meio bilhão de obesos no mundo todo (WHO, 2014). Projeta-se que em 2030 essa frequência atinja valores de 30,3% (3,3 bilhões de adultos) de pessoas no mundo com sobrepeso e obesidade (KELLY et al., 2008).

No Brasil, dados da POF (2008-2009) demonstram que obesidade continua crescendo e atinge cerca de 15% da população adulta (BRASIL, 2010). Na cidade do Rio de Janeiro, 12,8% da população é obesa segundo dados do inquérito de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizado com as 26 capitais e o Distrito Federal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A OMS preconiza a utilização do IMC, que consiste no peso em kg dividido pelo quadrado da estatura em metro, para diagnóstico de obesidade (IMC>30 kg/m^2) (WHO, 2000). Estudos apresentam o IMC como um bom indicador associado ao risco de comorbidades e mortalidade (YUSUF et al., 2005; TCHERNO; DESPRÉS et al., 2013).

Dentre as comorbidades (FRANCISCHI et al., 2000; WHO 2014) podemos destacar as alterações metabólicas e endócrinas como hipertensão arterial sistêmica (CHANDRA et al., 2014), dislipidemias, resistência à insulina (RI), fator de risco para doenças cardiovasculares, DM2 (FOX et al., 2007; PIRES et al., 2015) e alguns tipos de cânceres (HERRERA-COVARRUBIAS et al., 2015).

O aumento da gordura visceral na obesidade está intimamente relacionado às complicações metabólicas (FOX et al., 2007), visto que o tecido adiposo é responsável pela

produção de adipocinas associadas ao processo inflamatório e de RI. As células adiposas secretam citocinas, como a interleucina (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), que acentuam a RI caracterizando a obesidade como uma inflamação subclínica (YUDKIN et al., 2000; GIORGINO et al. 2005; FILHO et al., 2006). Os adipócitos também secretam a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), consequentemente favorecendo a infiltração de macrófagos no tecido adiposo e exacerbando a produção de citocinas inflamatórias por meio destes (WEISBERG et al., 2003; FILHO et al., 2006). Estudo experimental demonstra que animais submetidos à retirada da gordura visceral apresentaram melhoras em parâmetros metabólicos associados ao aumento da gordura visceral (GABRIELY; BARZILAI et al., 2003).

O tratamento da obesidade é multidisciplinar e consiste em alteração no estilo de vida (alimentação mais saudável associada à prática de atividade física), podendo estar associado ou não ao uso de fármacos. A terapêutica dietética é caracterizada pelo balanço energético negativo que visa promover a perda de peso (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2009).

Além dos fatores ambientais conhecidos na gênese da obesidade mais um elemento tem sido apontado, a microbiota intestinal. Há evidências de que o perfil bacteriano intestinal parece estar alterado e possa impactar na regulação do equilíbrio de energia e no peso corporal dos indivíduos. Muitas revisões de literatura compilam esses indícios e descrevem a associação da microbiota intestinal com as doenças crônicas, em especial a obesidade e alterações metabólicas (KOTTE et al., 2012; ANGELAKIS et al., 2012; SERINO et al., 2014; MORENO-INDIAS et al., 2014; MIELE et al., 2015).

Alguns estudos já demonstraram alteração no perfil da microbiota em animais e humanos quando comparados a seus controles magros (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006; TURNBAUGH et al., 2006).

2.2 Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade

O trato gastrointestinal (TGI) humano abriga diversos microrganismos sendo composto por cerca de 100 trilhões de bactérias (BÄCKHED et al., 2005). Estima-se que na microbiota intestinal existam cerca de mil espécies e quase dez vezes mais bactérias que o número de células do organismo humano (QIN et al., 2010). A microbiota é composta em sua maioria por bactérias, mas também são encontrados fungos, *archaea* e vírus (ARUMUGAM et al., 2011).

A formação da microbiota intestinal no início da vida sofre várias influências, como o tipo de parto e amamentação. Ademais, fatores ambientais, como alimentação e eventuais exposições a patógenos e a antibióticos, ao longo dos anos, contribuem para a variabilidade intra e intertindividual (KOTTE et al., 2012).

Uma forma de organizar o perfil bacteriano é usar a classificação taxonômica, que distribui as bactérias em filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies (ARUMUGAM et al., 2011; ANGELAKIS et al., 2012). Os principais filos que compreendem a microbiota são: Firmicutes (64%), Bacteroidetes (23%), Proteobactéria (8%) e Actinobactérias (3%). Outros filos, como Synergistetes, Verrucomicrobia, Fusobactéria e Euryarchaeota, constituem pequeno percentual da microbita humana, cerca de 2% (FRANK et al., 2007; DE MORAES et al., 2014).

Os Firmicutes (Gram-positivo) e os Bacteroidetes (Gram-negativo) perfazem aproximadamente 90% da microbiota do indivíduo adulto. Sendo os Firmicutes das classes Bacilli, Clostridia e Molicutes, e os Bacteroidetes representados pelas classes Bacteroides, Flavobactéria e Sphingobactéria. Os filos Proteobactéria e Actinobactérias são formados, em maioria, por bactérias das famílias Enterobacteriaceae e Bifidobacteriaceae, respectivamente (FRANK et al., 2007; ARUMUGAM et al., 2011; DE MORAES et al., 2014).

Em modelos animais e em humanos com obesidade foi encontrado alteração na microbiota, ao nível de filo (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006). Estudos experimentais apontam que na microbiota de animais obesos ocorre aumento no filo Firmicutes em comparação ao filo Bacteroidetes (LEY et al., 2005; TURNBAUGH et al., 2008; MURPHY et al., 2010). Neste sentido, as primeiras evidências surgiram com o trabalho de Ley et al. (2005), onde camundongos geneticamente obesos (ob/ob), com deficiência no receptor de leptina, tinham 50% menos Bacteroidetes e aumento proporcional de 50% de Firmicutes, quando comparado a camundongos convencionais.

No ano seguinte, esse mesmo grupo de pesquisadores evidenciaram alterações qualitativas na microbiota de humanos obesos comparados a eutróficos, tendo encontrado aumento na relação dos filos Firmicutes/Bacteroidetes ao analisarem amostras fecais no momento inicial e semanas seguintes (12ª, 26ª e 52ª) (LEY et al., 2006). Além disso, observaram que a perda de peso nestes indivíduos, após dieta restrita em carboidratos bem como em lipídios, era acompanhada do aumento na quantidade de Bacteroidetes e concomitante redução de Firmicutes (LEY et al., 2006).

Apesar de alguns estudos relatarem alteração da microbiota na obesidade (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006; TURNBAUGH et al., 2008; MURPHY et al., 2010), alguns

pessquisadores não obtiveram o mesmo achado na relação do padrão Firmicutes/Bacteroidetes e o estado nutricional (SCHWIERTZ et al., 2010; ARUMUGAM et al., 2011).

A microbiota funciona como um biorreator influenciando no metabolismo energético do indivíduo, ou seja, na extração de energia advinda da dieta (BÄCKHED et al., 2005). Um estudo que evidencia essa questão é o de Bäckhed et al. (2004), no qual camundongos convencionais, ou seja, que abrigam microbiota intestinal desde o nascimento, apresentaram 42% a mais de gordura corporal que camundongos livres de germes (*germ-free)* em mesmas condições. Isso sugere que a microbiota intestinal têm íntima relação com a oferta de energia para o hospedeiro.

Com a evidência de que alterações nos principais filos podem impactar no desenvolvimento da obesidade, tem se buscado padrões de gêneros e espécies microbianas que estejam envolvidos no ganho de peso e no aumento da adiposidade. Desta forma, não só a proporção dos filos, mas também a diversidade destes microrganismos (ARUMUGAM et al., 2011) têm sido foco de investigação.

Foi demonstrado que a alteração da microbiota mediada por dieta hiperlipídica (*high fat* - HF) reduz o conteúdo de *Bifidobacterium spp.* em modelos experimentais (CANI et al., 2008). Além disso, a análise comparativa entre microbiota de humanos obesos e eutróficos identificou menor conteúdo fecal de *Bifidobacterium spp*. nos obesos quando comparado aos indivíduos eutróficos (SCHWIERTZ et al., 2010).

A quantidade de bactérias benéficas no intestino pode auxiliar na proteção contra o desenvolvimento da obesidade. Estudo prospectivo observou que crianças magras com sete anos de idade tinham maior quantidade no gênero *Bifidobacterium spp.* durante a infância (12 meses a 6 anos) comparadas a crianças de mesma idade com excesso de peso. Também identificaram que a quantidade de *Staphylococcus aureus* (filo Firmicutes) foi menor nas crianças magras que naquelas com excesso de peso. Esses resultados sugerem que o perfil da microbiota na infância pode prever o excesso de peso futuro (KALLIOMAKI et al., 2008).

Million et al. (2012a) foram os primeiros a comparar microbiota de indivíduos obesos com seu controle magro, em relação à espécie de Lactobacilos. Os obesos apresentaram elevado conteúdo fecal de *Lactobacillus reuteri* e pobre em *Methanobrevibacter smithii,* enquanto *Bifidobacterium animallis* foi positivamente associado aos voluntários com peso normal.

Uma meta-análise realizada com 82 estudos de intervenção em animais e em humanos com diferentes estados nutricionais evidenciou que as cepas *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus ingluviei, Lactobacillus fermentum* estavam relacionadas ao ganho de peso. Já

as bactérias *Lactobacillu gasseri* e *Lactobacillus plantarum* foram associadas à perda de peso, sendo que esses dois efeitos só foram observados quando a amostra apresentava excesso ponderal (MILLION et al., 2012b). Desta forma, a relação da microbiota com o peso ou gordura corporal parece estar atrelada a determinadas espécies de bactérias e não apenas associada ao tipo de filo destas.

Apesar das evidências da relação entre a microbiota intestinal e o estado nutricional, ainda não está claro determinar se as alterações na microbiota intestinal são resultado da obesidade ou sua causa (DE MORAES et al., 2014).

2.2.1 Microbiota intestinal: adiposidade, endotoxemia metabólica e resistência à insulina

Estudos de revisão compilam as principais evidências acerca do papel da microbiota como um potencial contribuinte na homeostase energética (KRAJMALNIK-BROWN et al., 2012; MORENO-INDIAS et al., 2014; PAREKH et al., 2014; DE MORAES et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2014; SANCHEZ et al., 2015). Os mecanismos propostos incluem: 1) maior obtenção de energia advinda da dieta e armazenamento de gordura pela influência da lipoproteína lipase (LPL), mediada pelo fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF) (BÄCKHED et al., 2004); 2) inibição da enzima proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) (BÄCKHED et al., 2007); 3) alteração da microbiota intestinal por meio de dieta HF, a qual interfere na permeabilidade da membrana desencadeando inflamação crônica de baixo grau, em virtude da passagem de endotoxinas bacterianas (CANI et al., 2007a); e 4) resistência à ação da insulina ocasionada pela inflamação (CANI et al., 2008).

Indício de que a microbiota participa da absorção de energia advinda da dieta foi encontrado por Bäckhed et al. (2004), onde houve aumento de 60% de gordura corporal total em camundongos convencionalizados (camundongos *germ-free* que receberam microbiota de camundongos selvagem saudáveis), após 14 dias, comparados aos seus controles *germ-free* mesmo com ingestão alimentar menor. Tal estudo sugere o envolvimento da microbiota intestinal e sua associação com o FIAF e a LPL. O FIAF, também conhecido como proteína 4 tipo angiopoietina (*Angiopoietin-Like 4* ANGPTL4), é produzido pelas células intestinais, fígado e tecido adiposo (KERSTEN et al., 2000). A LPL regula a liberação de ácidos graxos das lipoproteínas no músculo, coração e tecido adiposo (BÄCKHED et al., 2004). O FIAF atua inibindo a atividade da LPL. A modificação da microbiota promove redução na expressão de FIAF, o que resulta no aumento na atividade da LPL e, por conseguinte, desencadeia maior absorção de ácidos graxos e triglicerídeos (TG) nos adipócitos. A

convencionalização promoveu aumento da atividade da LPL em 122% e dos TG no fígado, acompanhado de aumento na expressão de enzimas que atuam na lipogênese de novo. Isto indica que animais isentos de microbiota apresentam maior expressão de FIAF e fenótipo resistente à obesidade (BÄCKHED et al., 2004).

Estudos posteriores de Bäckhed et al. (2007) testaram o papel do FIAF no controle da adiposidade e peso. Camundongos *knockout* para FIAF-/- quando submetidos ao padrão de dieta ocidental, rica em lipídios e açúcares (41% das calorias sob a forma de gordura; 41% de carboidrato simples (sacarose); e 18% de proteína) ganhavam mais peso e tecido adiposo que os animais FIAF+/+ (BÄCKHED et al., 2007).

A microbiota de obesos parece ser mais eficiente na extração de energia adicional proveniente da dieta. Turnbaugh et al. (2006), em estudo envolvendo transplante de microbiota de ratos magros ou geneticamente obesos para ratos *germ-free*, mostraram que os animais transplantados com a microbiota de obesos tiveram maior ganho de massa gorda comparado àqueles que receberam o transplante de animais magros. Este achado não foi relacionado ao maior consumo de ração pelos animais obesos, uma vez que não houve diferença no consumo entre os dois grupos (TURNBAUGH et al., 2006).

Ademais, fezes dos animais obesos tiveram menor conteúdo de energia comparadas às de camundongos magros o que indica que a microbiota de camundongos obesos (caracterizada pelo aumento do filo Firmicutes determinado no estudo) foi mais eficiente em extrair energia da dieta (TURNBAUGH et al., 2006). Em humanos, Schwiertz et al. (2010) verificaram que as fezes de obesos tinham maior conteúdo de ácido graxo de cadeia curta (AGCC) comparado às de indivíduos magros. Esses dados sugerem que a microbiota de obesos parece mais eficiente em digerir polissacarídeos dietéticos que não podem ser digeridos pelo hospedeiro, desencadeando maior absorção intestinal de AGCC, os quais podem participar da lipogênese hepática de novo (SCHWIERTZ et al., 2010).

Em animais convencionalizados, Bäckhed et al. (2004) encontraram aumento no TG hepático e na expressão de fatores reguladores nucleares de enzimas lipogênicas, proteína de ligação ao elemento de resposta aos carboidratos (ChREBP) e proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (SREBP-1). Esses reguladores são responsáveis por ativar enzimas lipogênicas como acetil-CoA carboxilase (ACC) e ácido graxo sintase.

A enzima AMPK está relacionada à regulação do balanço energético sendo associada com menor ou maior ingestão de alimentos de acordo com sua inativação ou ativação, respectivamente (KOLA, 2008). Esta enzima estimula a via bioquímica de oxidação de ácidos

graxos promovendo redução dos depósitos de gordura no músculo e fígado (KAHN et al., 2005).

Camundongos que sofreram convencionalização submetidos à dieta ocidental ganharam mais peso quando comparado aos seus homólogos *germ-free*, que mantiveram o peso, mesmo em uma dieta hipercalórica, como encontrado por Bäckhed et al, (2007). Essa resistência à obesidade pela dieta foi atribuída à elevada atividade da AMPK. Os animais *germ-free* apresentaram maior concentração de AMPK no fígado e no músculo comparado aos animais convencionais. A maior ativação de AMPK resulta na maior oxidação de ácidos graxos e sensibilidade à insulina nos animais *germ-free*. Tais evidências indicam que a presença da microbiota suprime a oxidação de ácidos graxos musculares, via mecanismos que envolvem a inibição da AMPK favorecendo a adipogênese e a RI (BÄCKHED et al., 2007).

Outra hipótese presente na literatura envolve a sinalização mediada por AGCC. Foi demonstrado que os AGCC podem se ligar aos receptores acoplados à proteína G (GPCR), GPR41 e GPR43. Tais receptores são expressos pelas células L enteroendócrinas responsáveis pela produção do hormônio PYY (PYY) que atua inibindo a secreção gástrica, o esvaziamento gástrico e reduzindo o trânsito intestinal. Esta ação permite maior absorção de nutrientes, monossacarídeos, o que pode contribuir para distúrbios metabólicos (KIMURA et al., 2014; EREJUWA et al., 2014).

Samuel et al. (2008) em experimento com camundongos *germ-free knockout* GPR41-/- e selvagem GPR41 +/+ e animais convencionalizados com microbiota fermentativa GPR41-/- e GPR41+/+ encontrou que: não houve diferença no peso e tecido adiposo em relação à presença ou ausência do receptor GPR41. Entretanto, os animais convencionalizados GPR41+/+ tiveram aumento de peso e tecido adiposo, enquanto os animais com microbiota GPR41-/- apresentam peso semelhante aos dos camundongos *germ-free*. Os autores sugerem que a ausência do receptor esteja associada à menor secreção de PYY e, com isso, ao maior trânsito intestinal e menor extração de substratos para lipogênese no fígado. Esses dados indicam que a repercussão da presença da microbiota intestinal na deposição de gordura é dependente de receptor de AGCC.

A via que envolve o sistema imunológico inato também é uma linha estudada. Células imunológicas reconhecem moléculas derivadas das enterobactérias por meio dos receptores *Toll-Like* (TLR) (CANI, 2007a). Os lipopolissacarídeos (LPS) são fragmentos de bactérias gram-negativas reconhecidos pelos receptores *Toll-Like* 4 (TLR4) com auxílio do receptor CD14. O complexo TLR4/CD14, ligado ao LPS, ativa cascatas de sinalizações intracelulares

responsáveis pela secreção de citocinas inflamatórias como TNF-α e IL-6, envolvidas na aterosclerose, obesidade e RI (CANI et al., 2008).

A obesidade e desordens metabólicas foram associadas às concentrações plasmáticas aumentadas de LPS, denominada endotoxemia metabólica (CANI et al., 2007a). Por meio de três experimentos, Cani et al. (2007a) encontraram as seguintes constatações: a) camundongos alimentados com dieta HF apresentaram ganho de peso, aumento da glicemia de jejum, aumento do LPS, RI e redução no conteúdo intestinal de bifidobactérias; b) animais submetidos a infusão contínua de LPS, por bomba, tiveram resposta metabólica semelhante àqueles alimentados por HF; e c) animais *knockout* para o receptor CD14 são sensíveis à insulina e tem o início do desenvolvimento da obesidade e RI atrasados, comparados àqueles com receptor e dieta HF.

A explanação para os achados supracitados advém de que alterações na microbiota intestinal possam desencadear modificações nas junções íntimas da barreira intestinal paracelular levando ao aumento de sua permeabilidade. Estudo experimental demonstrou que dietas HF reduzem a expressão da proteína da zônula de oclusão 1 (ZO-1) responsável pela integridade da membrana intestinal (CANI et al., 2008).

Acredita-se que a associação de dietas HF com a maior absorção de LPS se dê em virtude desta molécula ser absorvida pelos enterócitos e transportada para a circulação por meio dos quilomícrons, como demonstrado em estudo com obesos mórbidos. Neste estudo uma carga de ingestão de gordura foi correlacionada positivamente com maiores concentrações de TG pós-prandiais e LPS (CLEMENTE-POSTIGO et al., 2012).

Melhora da permeabilidade intestinal está atrelada ao aumento de bifidobactérias intestinais e se correlaciona negativamente com a endotoxemia metabólica, inflamação e intolerância à glicose (CANI et al., 2007b). Mais detalhes do papel da microbiota na regulação da permeabilidade serão descritos nas próximas seções.

Em animais, a redução de LPS plasmático foi associada à redução de permeabilidade intestinal, intolerância à glicose, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo, infiltração de macrófagos no tecido adiposo e menor ganho de peso, que pode ter ocorrido em virtude da interações do LPS com o sistema endocanabinóide (MUCCIOLI, et al., 2010).

A microbiota também regula a homeostase energética enviando sinais enteroendócrinos por meio dos hormônios intestinais como peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), GLP-2, PYY associados à ingestão alimentar e secreção de insulina (PANWAR et al., 2013).

A modulação da microbiota intestinal tem sido proposta como uma importante intervenção para tratamento de diversas afecções, como enfermidades intestinais, câncer, doenças metabólicas e cardiovasculares, dentre outras. Tal estratégia pode ser alcançada por meio da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos, com propriedade funcional estabelecida (PAREKH et al., 2014; PANDEY et al., 2015). A **Figura 1** ilustra a modulação da microbiota pelo uso de prebióticos e probióticos.

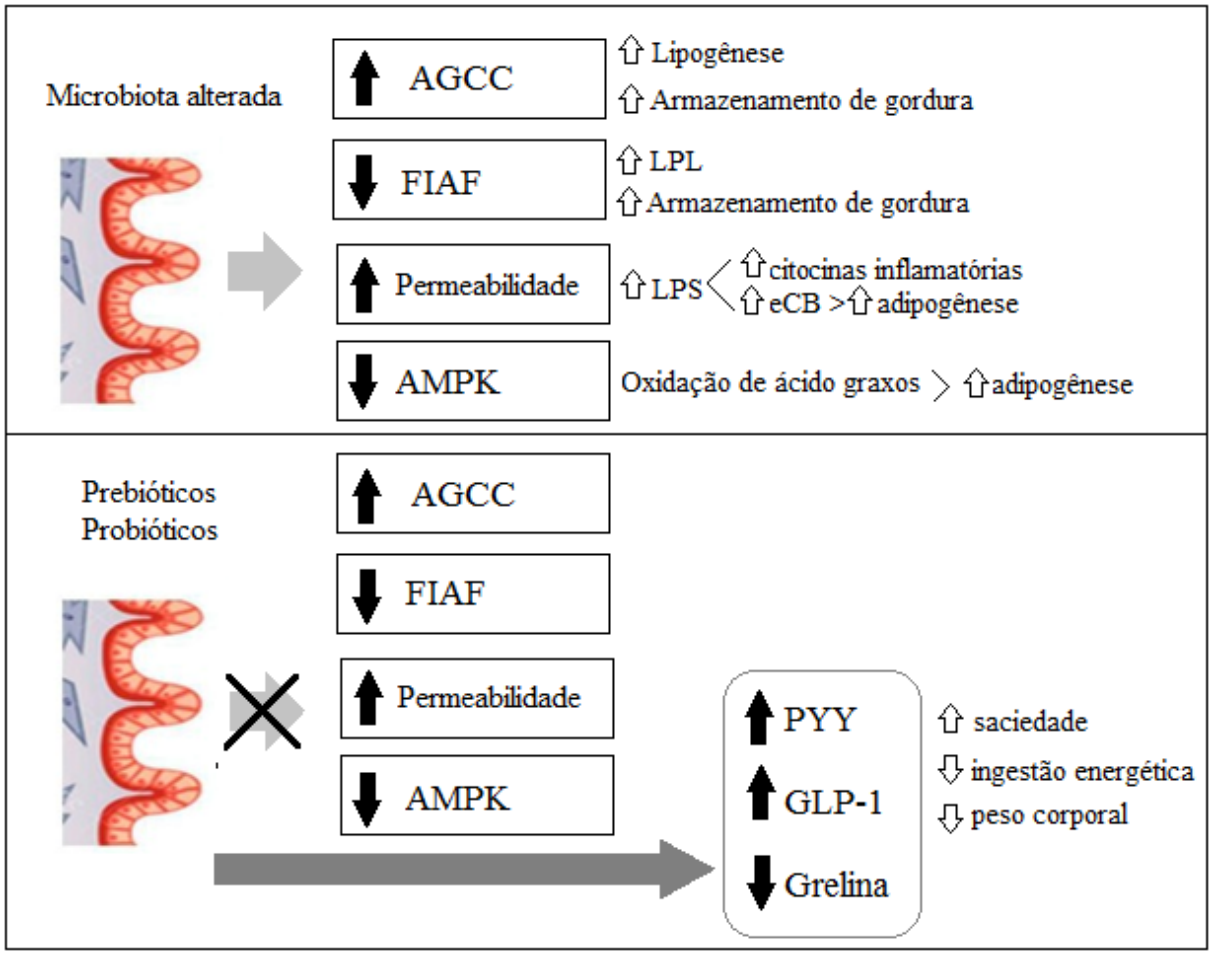


Figura 1. Mecanismos propostos para o papel dos prebióticos e probióticos na modulação da microbiota. AGCC: ácido graxo de cadeia curta; AMPK: enzima proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina; eCB: sistema endocanabinóide; FIAF: fator adiposo induzido pelo jejum; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon 1; LPL: lipoproteína lipase; LPS: lipopolissacarídeos; PYY: pepetídeo YY.
Figura adaptada de Sanchez et al. (2015).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define, pela Resolução nº 18/1999, a alegação de propriedade funcional como: “aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não-nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano” (BRASIL, 1999). Tanto os prebióticos e quanto os probióticos são reconhecidos como não-nutrientes com alegação de

propriedade funcional, pois ambos contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal (ANVISA, 2008). Entretanto, algumas pesquisas já constataram tanto em ensaios clínicos, quanto em modelos experimentais, benefícios adicionais, como a melhora de parâmetros inflamatórios, bioquímicos e antropométricos, a partir da utilização de probióticos, prebióticos (KOOTTE et al., 2012; DA SILVA et al., 2013) e simbióticos (MOROTI et al., 2012; MORELLI et al., 2003; VAN ZANTEN et al., 2014; ESLAMPARAST et al., 2014; BOMHOF et al., 2014), sendo, portanto, a modulação da microbiota intestinal uma alternativa terapêutica promissora.

2.3 Modulação da microbiota por meio de prebióticos, probióticos e simbióticos

2.3.1 Prebióticos: definição e características

Os prebióticos foram definidos por Gibson e Roberfroid (1995), como “ingrediente(s) alimentar(es) não digerível(is) que afeta(m) beneficamente o hospedeiro ao estimular seletivamente o crescimento e / ou atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon, e, portanto, melhora a saúde do hospedeiro”. Contudo, uma definição mais recente foi descrita pela Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP) para “ingredientes seletivamente fermentados, que resultam em alterações específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, proporcionando benefícios para a saúde do hospedeiro” (ROBERFROID, 2010).

Embora todo prebiótico seja fibra, nem toda fibra tem ação prebiótica. Para um ingrediente alimentar ser considerado prebiótico o mesmo deve: resistir à acidez gástrica; a hidrólise por enzimas de mamíferos; a absorção no TGI superior e ser fermentado pela microbiota intestinal estimulando o crescimento e / ou atividade de bactérias intestinais potencialmente associados com a saúde e bem-estar (GIBSON; ROBERFROID, 1995; SLAVIN, 2013). São encontrados naturalmente nos alimentos como alho-poró, aspargo, chicória, alcachofra de Jerusalém, alho, cebola, trigo, aveia e soja (SLAVIN, 2013).

Os frutanos do tipo inulina que compreendem os oligossacarídeos, inulina e os frutooligossacarídeos (FOS) são os mais utilizados nos estudos com humanos e que tiveram seus efeitos prebióticos confirmados por alterarem a microbiota intestinal, especialmente o conteúdo de bifidobactérias (ROBERFROID, 2010). De acordo com a ANVISA, a inulina e o

FOS são permitidos para comercialização como prebióticos, respeitando a dose máxima diária de 30 g/porção de suplemento isolado (ANVISA, 2008).

A inulina e a oligofrutose consistem em polímeros de frutose linear ou ramificada ligados por meio de ligação β (2-1) e se diferem de acordo com o grau de polimerização. A inulina e os FOS são entidades quimicamente similares, com as mesmas propriedades nutricionais. São resistentes a ação de enzimas salivares e intestinais atingindo o cólon de maneira intacta. A inulina possui grau de polimerização médio entre 10 ou mais e os FOS possuem grau de polimerização inferior a 10. O FOS possui grande especificidade pelas bifidobactérias (SAAD, 2006; CAPRILES; ARÊAS, 2012).

2.3.2 Benefícios do consumo de prebióticos

Estudos conduzidos com prebióticos têm sido evidenciado os efeitos fisiológicos destes na melhora do perfil lipêmico (BALCÁZAR- MUÑOZ et al., 2003); na homeostase da glicose (CANI et al., 2009b) e no efeito bifidogênico, (KOLIDA et al., 2007; CANI et al., 2007b) dentre outros, como descritos a seguir e apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Efeito do consumo de prebióticos sobre saúde metabólica, parâmetros antropométricos e consumo energético em indivíduos com excesso de peso ou eutróficos.

Autor/Ano	População	Desenho do estudo	Intervenção (tipo/dose/tempo)	Resultados
Balcázar-Muñoz et al., 2003	n=12 homens, obesos com hipercolesterole-mia e hipertrigli-ceridemia	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: 7g de inulina/dia GC: placebo (não especificado) Duração: 4 semanas	↓ CT, LDL-c e TG ↔ Glicemia de jejum e insulina
Dehghan et al., 2014	n=52 mulheres, com excesso de peso e DM2	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: 10g de oligofrutose enriquecida com inulina/dia GC: 10g de maltodextrina/dia Duração: 8 semanas	↓ Glicemia de jejum ↓ Ingestão calórica e HbA1c
Dewulf et al., 2013	n=30 mulheres, obesas	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: 16g de inulina enriquecida com oligofrutose (50:50)/dia GC: 16g de matodextrina/dia Ambos os grupos com dieta para perda de peso Duração: 12 semanas	↓Glicemia após TTOG ↔Insulina após TTOG ↔ Glicemia e insulina de jejum ↔ HbA1c e HOMA IR ↔ Perfil lipídico
Pourghassem et al., 2013	n=49 mulheres, com excesso de peso e DM2	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: 10g de inulina/dia GC: 10g de maltodextrina/dia Duração: 8 semanas	↓ Peso corporal ↓ IMC ↓ Glicemia de jejum ↓ Ingestão energética e HbA1c ↔ Insulina de jejum e HOMA-IR
Parnell; Reimer, 2009	n=35 homens e mulheres, com sobrepeso ou obesidade	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: 21g de oligofrutose/dia GC: 21g de maltodextrina/dia Duração: 12 sema-nas	↓ Peso corporal e massa gorda ↓ Ingestão calórica ↓ Grelina pós-prandial ↓ Insulina pós-prandial ↔ Glicose pós-prandial ↔ PYY e GLP-1 pós-prandial
Verhoef et al., 2011	n=29 homens e mulheres, eutróficos ou sobrepeso	ECR, controlado, *crossover*, duplo-cego	GT: 16g de FOS/dia GC: 16g de maltodextrina/ dia Duração:13 dias *Washout*: 2 semanas	↔ Apetite ↔ Saciedade ↔ Ingestão calórica ↔ GLP-1 plasmático ↑ PYY plasmático

Genta et al., 2009	n=35 mulheres, obesas com DM2	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: 0,14g/kg de peso (aproximadamente 12,5g) de xarope de FOS/dia GC: xarope placebo Duração: 17 semanas	↓ Peso corporal ↓ IMC ↓ Perímetro da cintura ↓ Insulina de jejum ↓ HOMA e LDL-c ↑ Saciedade (qualitativo) ↔ Glicemia de jejum ↔ CT, HDL e TG
Cani et al., 2009 a	n=10 homens e mulheres, eutróficos	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: 16g de frutanos derivados de raiz de chicória/dia GC: 16g de maltodextrina/dia Duração: 2 semanas	↑ GLP-1plasmático ↑ PYY plasmático ↓ Glicose pós-prandial ↓ Fome

CT: colesterol total; DM2: Diabetes *Mellitus* tipo 2; ECR: Ensaio clínico randomizado; FOS: frutooligossacarídeos; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon 1; GT: grupo teste; GC: grupo controle; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; HOMA IR: modelo de homeostase de resistência à insulina; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; PYY: peptídeo YY; TG: triglicerídeos; TTOG: teste de tolerância oral à glicose.

Obesos com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia tiveram redução nas concentrações plasmáticas de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) e TG quando consumiram 7 g/dia de inulina por 4 semanas (BALCÁZAR-MUÑOZ et al., 2003).

Entretanto, revisão sistemática com ensaios clínicos randomizados, observou que dos onze ensaios avaliados, cinco apresentaram reduções no TG e os seis demais não encontraram qualquer alteração. Porém, após meta-análise dos mesmos, o resultado foi contraditório com relação ao efeito da suplementação de prebióticos sobre concentrações de TG, pois não apontou significância estatística a favor do consumo de prebióticos (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2014).

O AGCC propionato, produto da fermentação dos prebióticos, pode desempenhar papel no metabolismo dos lipídios. No fígado, esse AGCC pode contribuir para a inibição da síntese de colesterol por alterar a atividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG CoA-redutase). Além disso, os prebióticos reduzem a glicemia que juntamente com a insulina contribui para a lipogênese (PEREIRA; GIBSON, 2002; ROBERFROID, 2010; KELLOW; COUGHLAN; REID, 2014).

Os ácidos biliares provenientes da bile são liberados no intestino para emulsão das gorduras dietéticas e formação de micelas para absorção. Porém, quando desconjugados ou hidroxilados pela microbiota intestinal tornam-se menos hidrofóbicos limitando a sua

absorção através da mucosa, não ocorrendo sua reabsorção, sendo excretado nas fezes. Desta forma, novos ácidos biliares precisam ser sintetizados a partir do colesterol endógeno, impactando sobre as concentrações sanguíneas de colesterol. O consumo de fibras também pode desencadear esse processo (CONTERNO et al., 2011).

Dietas ricas em oligofrutose suscitam no aumento do conteúdo intestinal de *Bifidobacterium spp.* (CANI et al., 2007b). As bactérias *Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium bifidum* estão associadas à desconjugação de ácidos biliares e colesterol, pois acidificam o meio precipitando os mesmos, como observado *in vitro* (KLAVER; VAN DER MEER, 1993) podendo desencadear menor absorção pelo indivíduo.

Como descrito anteriormente, dietas com elevado teor de gordura alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal tendo como consequência o aumento na concentração de LPS no intestino e circulação desencadeando endotoxemia metabólica e RI (CANI et al., 2007a).

Revisão sistemática apontou após meta-análise que o consumo de prebióticos reduz concentrações plasmáticas de glicose e insulina pós-prandiais em humanos (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2014). A suplementação de 10 g/dia de oligofrutose enriquecida com inulina por 8 semanas em voluntários com DM2 também promoveu redução plasmática de glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) (DEHGHAN et al., 2014).

Dewulf et al. (2013), em mulheres obesas, encontraram que a ingestão de 16g de inulina enriquecida com oligofrutose (50:50)/dia durante 12 semanas também promoveu melhoras na glicemia após teste de tolerância oral à glicose. Outros ensaios clínicos também verificaram melhoras na homeostase da glicose após consumo de prebióticos (GENTA et al., 2009; POURGHASSEM et al., 2013).

Por sofrerem fermentação colônica como as fibras dietéticas, os prebióticos também formam emulsão tipo gel, complexando gordura e impedindo a ação da lipase pancreática, reduzindo assim a absorção intestinal desse macronutriente (SLAVIN, 2013).

Um benefício adicional atribuído aos prebióticos, com importante impacto no tratamento do exesso de peso, está relacionado à capacidade destes de reduzirem a ingestão alimentar, a partir de sua interferência sobre a secreção de peptídeos gastrintestinais modulados pelos AGCC (ROBERFROID, 2010). Esses peptídeos estão envolvidos na regulação da sensação de fome e saciedade através do eixo cérebro-intestino (CONTERNO et al., 2011).

Redução no peso e IMC foram verificadas com o consumo de 10 g/dia de inulina, durante 8 semanas, assim como redução na ingestão de carboidratos, lipídios e calorias de

acordo com os registros alimentares de mulheres com excesso de peso e DM2, comparados aos do grupo controle (POURGHASSEM et al., 2013).

Trabalhos em humanos têm verificado alterações positivas nas concentrações de peptídeos gastrintestinais após o consumo de prebióticos (CANI et al., 2009b; PARNELL; REIMER, 2009; VERHOEF et al., 2011) e redução no consumo da ingestão calórica (POURGHASSEM et al., 2013; PARNELL; REIMER, 2009; DEHGHAN et al., 2014).

Ensaio em humanos com excesso de peso, que receberam 21 g/dia de oligofrutose durante 12 semanas, encontrou redução no peso e gordura corporal. Essas observações foram acompanhadas pelo menor ingestão calóricas, aumento do hormônio anorexígeno PYY e redução do hormônio orexígeno grelina nos indivíduos suplementados (PARNELL; REIMER, 2009).

Verhoef et al. (2011) observaram aumento nas concentrações plasmáticas de PYY, após ingestão de 16g de FOS/dia, em homens e mulheres eutróficos ou sobrepeso após 13 dias em estudo *crossover*. Desta forma, alterações nas concentrações plasmáticas de hormônios com potencial efeito sobre a saciedade podem justificar a redução no consumo energético, a perda de peso e de massa gorda, após a utilização de prebióticos.

Genta et al. (2009), estudando mulheres obesas com DM2 que consumiram 0,14 g de FOS/kg de peso/dia (aproximadamente 12,5g de FOS) durante 17 semanas, identificaram redução de peso corporal, IMC e aumento na saciedade, porém, o estudo não avaliou hormônios orexígenos e anorexígenos.

A suplementação com prebiótico ativa células L, localizadas no epitélio intestinal, produtoras de GLP-1. Isto resulta em melhora na resposta glicêmica e insulinêmica, reduz massa gorda e contribui para saciedade (DELZENNE, NEYRINCK; CANI, 2011). Cani et al. (2009b) observaram aumento nas concentrações plasmáticas de GLP-1, PYY e redução da fome, após teste de tolerância à refeição, em indivíduos eutróficos que consumiram 16 g diárias de frutanos derivados de raiz de chicória, por 2 semanas. A liberação de GLP-2, que é secretado juntamente com o GLP-1 pelas células L, implica em redução da inflamação de baixo grau (pela diminuição nas concentrações de LPS e citocinas pró-inflamatórias). Esta menor absorção de LPS pela membrana do intestino é ocasionada pela maior expressão e atividade das proteínas envolvidas na junção da mucosa intestinal, ocludina e ZO-1 (CANI et al., 2009a).

A ingestão de prebióticos aumenta a secreção GLP-2. Estudo demonstrou que o GLP-2 atua melhorando a barreira da mucosa intestinal por aumentar a expressão das proteínas de junção. Cani et al. (2009a) realizaram dois experimentos: no primeiro trataram camundongos

obesos com prebiótico e observaram aumento na secreção de GLP-2 e redução da endotoxemia, a qual foi associada a melhora da função da membrana intestinal; no segundo, trataram os camundongos obesos com prebióticos e antagonistas de GLP-2 e neste caso, não observaram melhoras da inflamação, sugerindo que o tratamento com o antagonista impediu o GLP-2 de atuar sobre os mecanismos de melhora da integridade da barreira intestinal.

Em ensaios experimentais, a suplementação com frutanos do tipo inulina, em roedores, desempenhou papel sobre os peptídeos produzidos pelas células L do TGI. A redução no consumo de calorias e de gordura edipididimal nesses animais foi justificada pela concomitante alteração nos hormônios da saciedade, como o GLP-1 e o PYY que se encontravam elevados após o consumo de prebiótico (DELZENNE et al., 2005).

A ingestão de 10% do peso da dieta de oligofrutose juntamente com dieta HF mostrou reduzir citocinas inflamatórias e endotoxemia metabólica e como resultado melhora da sensibilidade à ação da insulina, logo, melhora na tolerância à glicose em camundongos suplementados comparado aos controles que só receberam dieta HF (CANI et al., 2007b). Sugerindo, portanto, que a redução da inflamação melhora a homeostase da glicose.

2.3.3 Probióticos: definição e características

Bactérias probióticas podem ser definidas como “microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2003).

As bactérias frequentemente utilizadas como probióticos pertencem ao gênero Lactobacilos e Bifidobactérias. De acordo com a ANVISA as cepas permitidas com alegação funcional para comercialização são: *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei shirota, Lactobacillus casei variedade rhamnosus, Lactobacillus casei* variedade *defensis, Lactobacillus paracasei, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium animallis* (incluindo a subespécie *B. lactis*), *Bifidobacterium longum.* A recomendação com base na porção diária de microrganismos viáveis deve ser ingerida na quantidade de 10^8 a 10^9 unidades formadoras de colônia (UFC/g ou mL) (ANVISA, 2008).

A seleção de microrganismos probióticos para ser adicionado a alimentos deve considerar os seguintes critérios: ser capaz de sobreviver à degradação do ambiente ácido do estômago e ácido biliar; reproduzir e colonizar o intestino, e aderir ao epitélio intestinal produzir metabólitos para modulação da atividade metabólica e estabilizar o equilíbrio da microbiota intestinal (GIBSON; FULLER, 2000).

Estudos clínicos descrevem a utilização de bactérias probióticas e indicam sua capacidade em induzir alterações benéficas no TGI ou melhorar a funcionalidade das comunidades microbianas preexistentes por meio de mecanismos como a competição por nutrientes, produção de substratos de crescimento ou inibição e, ainda, modulação da imunidade intestinal (DE MORAES et al., 2014). Neste contexto, microrganismos probióticos auxiliam no tratamento da Síndrome do Intestino Irritável (SII), constipação intestinal (AGRAWAL et al., 2009; GUYONNET et al., 2007) e na redução de episódios diarreicos em crianças hospitalizadas (ROSENFELDT et al., 2002).

2.3.3.1 *Bifidobacterium spp. e Lactobacillus spp*

O gênero *Bifidobacterium* pertence ao filo e classe Actinobacteria. São microrganismos gram-positivos, não formadores de esporos, desprovidos de flagelos, catalase negativo e anaeróbico, sendo algumas cepas tolerantes à presença do oxigênio (TURRONI et al., 2011).

O gênero *Lactobacillus* pertence ao filo Firmicutes e classe dos Bacilos. São gram-positivos, anaeróbicos facultativos, não formadores de esporos e pertencem ao grupo das bactérias de ácido láctico (BERNARDEAU et al., 2008).

Tanto as bifidobactérias quanto os lactobacilos auxiliam na manutenção de uma microbiota saudável, pois produzem compostos decorrentes da atividade fermentativa como ácido láctico, peróxido de hidrogênio e ácido acético, que reduzem o pH intestinal, inibindo a multiplicação de bactérias patogênicas. São bactérias importantes para o TGI de humanos e mamíferos, sendo que suas quantidades variam de acordo com idade e padrão alimentar individual (MORAIS; JACOB, 2006).

Trabalhos recentes em modelos experimentais que avaliam os benefícios da administração de *Bifidobacterium spp*. de forma isolada (mais especificadamente com a cepa *Bifidobacterium lactis*) começaram a ser desenvolvidos, entretanto, não há indícios de intervenções em humanos utilizando apenas esta bactéria probiótica até o momento (AMAR et al., 2011; BOMHOF et al., 2014; STENMAN et al., 2014). A maioria dos estudos que utilizam probióticos associa os gêneros *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.*(ANDREASEN et al., 2010; EJTAHED et al., 2011; EJTAHED et al., 2012).

Como os *Lactobacillus spp.* pertencem ao filo Firmicutes, pode ser que a utilização do gênero *Bifidobacterium spp.* possa ser mais promissora dentro do contexto de modular a

microbiota na obesidade. Isto porque nesta condição clínica já foram descritas alterações no perfil da microbiota intestinal, a saber: 1) aumento no filo Firmicutes, tanto em modelos animais quanto em humanos (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006); e 2) redução do conteúdo intestinal de bifidobactérias em indivíduos obesos (SCHWIERTZ et al., 2010). Ademais, estudo de Cani et al. (2007b) demonstram que o gênero *Bifidobacterium spp.* está associado positivamente a melhor tolerância à glicose, secreção de insulina e redução da inflamação, por reduzir a permeabilidade da mucosa do intestino (CANI et al., 2007b).

Pelo seu papel desempenhado na integridade da barreira intestinal, a partir do incremento na expressão de proteínas de junção intercelulares (CANI et al., 2009a) e por melhorar parâmetros inflamatórios, associados à redução da endotoxemia (CANI et al., 2007b), a utilização de bifidobactérias parece ser promissora em intervenções com humanos obesos.

2.3.3.2 Efeitos do consumo de probióticos

Recentemente, os probióticos têm sido amplamente estudados (*in vivo e in vitro*) em virtude da sua capacidade bioterapêutica sobre parâmetros associados à obesidade e ao DM2 (PANWAR et al., 2013). Investigações acerca da modulação da microbiota por meio de probióticos estão sendo desenvolvidas extensamente pela comunidade científica.

Atuações positivas dessa suplementação são evidenciadas no peso (WOODARD et al., 2009; KADOOKA et al., 2010; DORIA et al., 2013; SHARAFEDTINOV et al., 2013), composição corporal (KADOOKA et al., 2010; KADOOKA et al., 2013) e parâmetros bioquímicos (EJTAHED et al., 2011; EJTAHED et al., 2012). A **Tabela 2** apresenta alguns ensaios com probióticos realizados em humanos com ou sem excesso de peso.

Tabela 2. Efeito do consumo de probióticos sobre saúde metabólica, parâmetros antropométricos e consumo energético em indivíduos com excesso de peso ou eutróficos.

Autor/Ano	População	Desenho do estudo	Intervenção (tipo/dose/tempo)	Resultados
Ataíde-Jafari et al., 2009	n=14 indivíduos eutróficos com hipercolestero-lemia	ECR, *crossover*, simples-cego	GT: 300g iogurte/dia contendo *Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium lactis* GC: 300g iogurte sem probiótico/dia Duração: 6 semanas *Washout*: 4 semanas	↓ CT ↔ LDL-c, HDL-c, TG ↔ consumo energético
Ejtahed et al., 2011	n= 60 homens e mulheres com DM2	ECR, paralelo, duplo-cego	GT: iogurtes com *Lactobacillus acidophilus* La5 (1,85 x 10^6 UFC/g) e *Bifidobacterium. lactis* Bb12 (1,79x 106 UFC/g) GC: iogurte placebo Duração: 6 semanas	↓ CT, LDL-c, CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c ↔TG e HDL-c ↔Consumo calórico
Kadooka et al., 2010	n=87 homens e mulheres com excesso de peso	ECR, paralelo, duplo-cego, multicêntrico	GT: leite fermentado contendo probiótico (5 x 10^{10} UFC de *Lactobacillus gasseri* SBT2055/ 100g) GC: Leite fermentado controle 100g 2 vezes ao dia Duração: 12 semanas	↓ massa gorda, gordura subcutânea, visceral e total, peso corporal, PC e perímetro do quadril.
Kadooka et al., 2013	n=210 homens e mulheres, com PC > 80cm	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	G1: Leite fermentado contendo probiótico *Lactobacillus gasseri* SBT2055 10^7UFC G2: *Lactobacillus gasseri* SBT2055 10^6 UFC GC: Leite fermentado controle 100g/2 vezes ao dia Duração: 12 semanas	↓ da área de gordura abdominal, massa gorda, IMC e PC em G1 e G2
Jung et al., 2013	n=57 homens e mulheres com excesso de peso ou obesidade e glicemia de jejum ≥ 100mg/dL	ECR, paralelo, duplo-cego	GT: Cápsula de probióticos contendo *Lactobacillus gasseri* BRN17 (10^{10} UFC) e pó de enchimento (50% trealose, 25% leite desnatado e 25% FOS) GC: Cápsula placebo contendo pó de enchimento 6 cápsulas/dia (2 unidades 30 min. antes das grandes refeições) Duração: 12 semanas	↔peso, IMC e CC ↔ glicemia de jejum, HbA1c e perfil lipídico ↓IMC e PC no GT comparados com os dados basais ↓HbA1c e HDL-c no GC comparados com os dados basais

Sharafedtinov et al., 2013	n=40 homens e mulheres, obesos hipertensos	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: Dieta hipocalórica + queijo contendo probiótico (1,5 x 10^{11} de *Lactobacillus plantarum*) GC: Dieta hipocalorica + queijo sem probiótico 50g de queijo/dia Duração: 3 semanas	↓ peso e IMC ↔ perfil lipídico, glicemia de jejum
Sanchez, et al., 2014	n=125 homens e mulheres, obesos	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	2 fases 1ª fase GT: dieta hipocalórica (restrição de 500 kcal/dia) + cápsula de probiótico (1,62 x 10^8 *Lactobacillus rhamnosus*, 300mg de oligofrutose e inulina e 3mg de estearato de magnésio) 1ª fase GC: dieta hipocalórica (restrição de 500 kcal/dia) (250mg de maltodextrina e 3mg de estearato de magnésio); 2ª fase GC e GT: Plano alimentar sem restrição (manutenção de peso) 2 cápsulas/dia Duração: cada fase durou 12 semanas (total de 24 semanas)	↔peso corporal e massa gorda ↔ perfil lipídico, glicemia e insulina de jejum ↔ consumo energético ↓ peso corporal no sexo feminino ↓ de massa gorda sexo feminino após 1ªfase
Andreasen et al., 2010	n= 45 homens com e sem intolerância à glicose e DM2.	ECR, paralelo, duplo-cego	GT: cápsulas com *Lactobacillus acidophilus* NCFM (10^{10} UFC) GC: cápsula placebo (dióxido de silício e a lactose) Duração: 4 semanas	Preservação da sensibilidade à insulina após *Clamp*
Ejtahed et al., 2012	n= 60 homens e mulheres com DM2	ECR, paralelo, duplo-cego	GT: iogurtes com *Lactobacillus acidophilus* La5 (1,85 x10^6 UFC/g) e *Bifidobacterium. lactis* Bb12 (1,79x 106 UFC/g) GC: iogurte placebo Duração: 6 semanas	↓ glicemia de jejum e HbA1c

CT: colesterol total; DM2: Diabetes *Mellitus* tipo 2; ECR: Ensaio clínico randomizado; GT: grupo teste; GC: grupo controle; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; PC: Perímetro da cintura; TG: triglicerídeos.

Bactérias probióticas (*Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus acidophilus)* foram utilizadas em um estudo *crossover* com indivíduos hipercolesterolêmicos. Esses foram randomizados em dois grupos (iogurte placebo ou iogurte probiótico) e permaneceram

durante 6 semanas em cada fase com *washout* de 4 semanas. Ao final, o CT reduziu significativamente após o consumo do iogurte contendo probiótico (ATAIDE-JAFARI et al., 2009).

Ejtahed et al. (2011) verificaram em indivíduos com DM2 e LDL-c superior a 100 mg/dL, que receberam 300g de iogurte contendo *Bifidobacterium lactis* Bb12 1,19 × 10^6 UFC/g e *Lactobacillus acidophilus* La5 1,05 × 10^6 UFC/g por seis semanas, redução nas concentrações plasmáticas de CT, LDL-c e na relação CT/lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c) e LDL-c/HDL-c comparados aos controles que receberam iogurte sem probiótico.

O mecanismo proposto envolvido na redução das concentrações de colesterol é a assimilação do mesmo pelas bactérias probióticas, como anteriormente comentado. Os AGCC produzidos pelos probióticos intestinais mediante fermentação inibem a síntese de colesterol endógeno. Ademais, essas bactérias também atuam na desconjugação dos sais biliares interferindo, desta forma, na cirulação entero-hepática da bile, desecadeando redução do colesterol sanguíneo que será utilizado na síntese de novos sais biliares (PEREIRA; GIBSON, 2002).

A hipótese de que a suplementação de probióticos possa atuar sobre o peso corporal também têm sido verificada em estudos experimentais e com humanos. Estudo duplo-cego, controlado, utilizou 5 x 10^9 UFC/100g de *Lacbtobacilus gasseri* SBT2055, fornecido a 87 indivíduos com excesso de peso, em 200g de leite fermentado evidenciou redução de peso corporal, IMC, perímetro da cntura (PC), gordura visceral e subcutânea. Os autores consideram que o *Lactobacillus gasseri* SBT2055 utilizado no ensaio têm uma influência sobre o metabolismo energético e estado inflamatório do indivíduo, pois esse probiótico tem capacidade de se estabelecer no intestino dos seres humanos e melhorar o ambiente intestinal e em conjunto com a sua capacidade de diminuir a absorção de lipídios pode levar a redução na gordura abdominal (KADOOKA et al., 2010).

O mesmo grupo de pesquisadores em 2013, com as características do estudo supracitado, em 210 indivíduos com excesso de peso, observaram que tanto as quantidades de 10^6 e 10^7 UFC/100g de leite fermentado foram efetivas na redução da adiposidade no grupo tratado (KADOOKA et al., 2013). Em ambos os estudos não houve alteração na ingestão calórica pelos voluntários, o que demonstrou que esses efeitos foram ocasionados pelas bactérias oferecidas, independentes de restrição calórica.

Jung et al. (2013), encontraram associação entre o consumo de bactérias probióticas, fornecida em cápsula na concentração de 10^{10} UFC de *Lactobacillus gasseri* BRN17 (cepa

isolada a partir do leite humano), com a redução do IMC, perímetro da cintura (PC) e ligeira redução de peso (não significativa) após intervenção controlada por 12 semanas em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Sharafedtinov et al. (2013) econtraram que a associação de dieta hipocalorica + 50g queijo contendo probiótico (1,5 x 10^{11} de *Lactobacillus plantarum*) reduziu peso e IMC de homens e mulheres obesos e hipertensos após 3 semanas de consumo.

Restrição calórica de 500 kcal/dia juntamente com cápsula de probiótico (1,62 x 10^{8} *Lactobacillus rhamnosus*, 300mg de oligofrutose e inulina e 3 mg de estearato de magnésio) por 12 semnas ocasionou redução de IMC e massa gorda em mulheres obesas (SANCHEZ et al., 2014).

Contudo, parece que o efeito dessas bactérias probióticas sobre o peso corporal é dependente de espécie como descrito na meta-análise conduzida por Million et al. (2012b), entretanto, esta revisão apresentou limitações por incluir estudos experimentais e com humanos.

De posse desta informação, revisão sistemática com ensaios clínicos randomizados foi realizada com intuito de identificar espécies de lactobacilos que se relacionaram com perda de peso em humanos com excesso de peso **(ANEXO 1)**. Esta revisão elaborada por nosso grupo e recentemente aceita para publicação encontrou que as espécies de *Lactobacillus gasseri* podem promover redução de peso assim como observado nas cepas *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus rhamnosus* quando associadas à dieta hipocalórica, e as cepas de *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* quando administradas em associação a compostos fenólicos promoveram perda de peso e/ou massa gorda em indivíduos com excesso de peso. Os resultados divergentes podem ser causados pelas diferentes cepas de *lactobacillus* utilizadas, pela associação dos probióticos com outros compostos e, possivelmente, pelas quantidades ofertadas.

Apesar dos benefícios citados em estudos experimentais, em humanos esse efeito antidiabético ainda não está muito bem descrito devido aos poucos estudos disponíveis, porém, alguns trabalhos já indicam um papel positivo da utilização de bactérias probióticas no DM2 (PANWAR et al., 2013).

Estudo placebo-controlado avaliou o efeito da suplementação com cápsulas de *Lactobacillus acidophillus* NCFM 10^{10} UFC por 4 semanas sobre a sensibilidade à insulina após utilização de braçadeiras hiperinsulinêmica-euglicêmica (técnica do *clamp*). O grupo suplementado era composto por 20 indivíduos (dos quais dez possuíam tolerância normal à

glicose, três tinham intolerância à glicose e oito eram DM2) enquanto o grupo placebo era composto por 24 indivíduos (sendo que doze deles apresentavam tolerância normal à glicose, dois eram intolerantes e dez tinham DM2). Os autores constataram após teste de tolerância oral à glicose (TTOG) que o grupo suplementado teve sensibilidade à insulina preservada e a diminuição da sensibilidade à insulina revertida após utilização de *Lactobacillus acidophilus* NCFM (ANDREASEN et al., 2010).

Ensaio clínico, randomizado, controlado com suplementação de 300g de iogurte contendo *Bifidobacterium lactis* Bb12 1,79 x 10^6 UFC/g e *Lactobacillus acidophilus* La5 1,85x10^6 UFC/g por seis semanas, em indivíduos com DM2, resultou em redução da HbA1c e glicemia de jejum, no grupo suplementado. Além desta constatação, o estudo também encontrou aumento na atividade da glutationa peroxidase e superóxido dismutase mostrando benefício do emprego dessas bactérias na redução do estresse oxidativo, propondo o efeito benéfico desse iogurte sob a progressão do DM2 (EJTAHED et al., 2012).

Os sistemas precisos envolvidos nos efeitos antidiabéticos de probióticos são ainda desconhecidos. Ejtahed et al. (2012) sugerem que esses efeitos podem ser parcialmente relacionados com a redução do estresse oxidativo, mediado por probióticos.

Em modelos experimentais também foram observados associação do consumo de probiótico e variáveis metabólicas. O consumo de probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus e Lactobacillus casei* por oito semanas retardou o início da dislipidemia em ratos com diabetes induzida por frutose, comparado ao grupo não suplementado (YADAV et al., 2007).

Hamad et al. (2009), em ensaio experimental, mostraram aumento na excreção de gordura nas fezes de ratos alimentados com leite fermentando contendo a cepa *Lacbtobacilus gasseri* SBT2055 em comparação com seus controles. Os possíveis mecanismos envolvidos na redução de peso e tecido adiposo se relacionam com menor absorção de gordura e aumento da excreção de ácidos graxos nas fezes.

Em ensaio com camundongos que receberam dieta HF, a suplementação com probiótico *Bifidobacterium lactis* 420 10^9 UFC, por 4 semanas, promoveu menor ganho ponderal e acúmulo de gordura comparado aos camundongos controles que receberam dieta HF e os camundongos que receberam dieta normal. Os autores sugerem que os resultados possam ter se dado em virtude da redução do consumo, contudo a ingestão calórica dos animais não foi mensurada no estudo (STENMAN et al., 2014).

Diferentes ensaios em modelos animais têm sido desenvolvidos a fim de identificar os benefícios das bactérias probióticas no DM2 (PANWAR et al., 2013). Estudo em ratos, com

DM2 induzida por frutose (21% de frutose em água), encontrou atraso no aparecimento de intolerância à glicose, hiperglicemia, hiperinsulinemia e estress oxidativo no grupo suplementados com *Lactobacillus acidophilus e Lactobacillus casei* por 8 semanas quando comparados aos controles (YADAV et al., 2007).

Chen et al. (2012) constataram em ratos Wistar, com síndrome metabólica induzida por dieta HF, melhora da sensibilidade à insulina no grupo suplementado com 5 x 10^8 UFC de *Bifidobacterium adolescentis/*12 semanas. Os pesquisadores também encontraram que o peso do pâncreas do grupo tratado não diferiu do seu controle, mas diferiu do grupo tratado apenas com dieta HF (sendo o peso do pâncreas do grupo suplementado maior), sugerindo que esse fato pode ter se dado em função da melhora da sensibilidade a insulina desses animais, uma vez que estudos já relatam decréscimo da massa de células β relacionado com a perda da sensibilidade à insulina. Os autores propõem que a melhora da sensibilidade à insulina possa ter ocorrido pelo aumento da secreção do hormônio incretina, GLP-1 (CHEN et al., 2012), sugerindo um efeito protetor dessa bactéria ainda que sob ingestão de gordura.

Melhoras no perfil inflamatório e na sensibilidade à insulina, em ratos alimentados com dieta HF suplementados com *Bifidobacterium animalis lactis* 420 1x10^9 UFC / 30 dias foi encontrado por Amar et al. (2011). Os autores sugerem que a reversão do diabetes por tratamento probiótico ocorre pela normalização da disbiose (apesar de não terem encontrado aumento significativo de *Bifidobacterium spp*. na mucosa de ratos suplementados quando comparado aos controles não tratados).

Estudo recente em camundongos C57Bl/6J, utilizou dois modelos experimentais. O primeiro com diabetes induzida por dieta cetogênica (72% de gordura) que após tratamento com *Bifidobacterium lactis* 420 10^9 UFC por 4 semanas tiveram redução da endotoxemia metabólica (LPS plasmático) comparado ao controle, essa redução da endotoxemia se deu em virtude da melhora na integridade da mucosa intestinal devido à modulação na microbiota. O segundo modelo com obesidade induzida por dietas HF (60% de gordura) juntamente com suplementação de *Bifidobacterium lactis* 420 10^9 UFC por 6 semanas encontrou redução na glicemia plasmática , após teste de tolerância à glicose intraperitoneal, quando comparado ao grupo que recebeu apenas dieta HF evidenciando que essa bactéria promoveu melhora na tolerância à glicose (STENMAN et al., 2014).

2.3.4 Simbióticos: definição e características

Quando combinados, os probióticos e prebióticos dão origem aos simbióticos, uma interação dos mesmos pode ser favorecida pelo substrato fornecido na forma de prebiótico (KOLIDA; GIBSON, 2011). Uma questão é que a formulação de produtos com características simbióticas deve ser feita de maneira criteriosa a fim de garantir a viabilidade e estabilidade do mesmo. Comumente, esses são de origem láctea, como iogurtes, contendo prebiótico e probiótico (KOLIDA; GIBSON, 2011).

Em virtude dos benefícios propostos pelo consumo tanto de prebióticos quanto de probióticos em diversas variáveis analisadas pelos estudos descritos acima, é provável que a utilização dos dois em conjunto possa promover e/ou potencializar esses efeitos.

Alguns estudos sugerem que os simbióticos podem ter efeito antiobesidade. A maioria dos estudos investiga o efeito do prebiótico e probiótico separadamente e não em sinergismo. Intervenções com simbióticos em humanos já mostrou melhorar concentrações sanguíneas de glicose (MOROTI et al., 2012); aumentar o conteúdo intestinal de bifidobactérias (MORELLI et al., 2003; VAN ZANTEN et al., 2014) e melhorar parâmetros inflamatórios com redução de citocinas pró-inflamatórias (KELISHADI et al., 2014).

Poucos trabalhos investigam a ação dos simbióticos sobre a obesidade e suas comorbidades. Ademais, há grande heterogeneidade com relação às cepas probióticas utilizadas bem como ao tipo e quantidade de prebiótico ideal. Estudos a seguir demonstram alguns benefícios encontrados após utilização de simbiótico.

2.3.4.1 Efeitos da utilização de simbiótico

A **Tabela 3** mostra alguns dados de ensaios e estudos clínicos em diferentes estados nutricionais com a suplementação de simbiótico.

Tabela 3. Efeito do consumo de simbióticos sobre saúde metabólica, parâmetros antropométricos e consumo energético em indivíduos com excesso de peso ou eutróficos.

Autor/Ano	População	Desenho do estudo	Intervenção (tipo/dose/tempo)	Resultados
Moroti et al., 2012	n=18 mulheres com DM2 com hiperlipidemia mista	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: shake *Lactobacillus acidophilus* 4 x10^8UFC/mL, 4 x 10^8 UFC/mL *Bifidobacterium bifidum* e 1g FOS/100mL GC: shake sem probiótico e prebiótico Consumo de 200 mL/dia Duração: 4 semanas	↓ CT, TG ↓ glicemia de jejum
Kelishadi et al., 2014	n=56 crianças e adolescentes com excesso de peso	ECR, controlado, paralelo, triplo-cego	GT: cápsula com 2 × 10^8 UFC/dia *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, Lactobacillus bulgaricus* e FOS (sem quantidade mencionada) GC: cápsula com maltodextrina (sem quantidade mencionada) Duração: 8 semanas	↓ Peso corporal, IMC e PC ↔ Consumo energético ↔ TNF-α, IL-6
Eslamparast et al., 2014	n=38 homens e mulheres com síndrome metabólica	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: cápsulas *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum e Lactobacillus bulgaricus* (2x10^8 UFC) e 250mg de FOS/dia GC: cápsula placebo Associado à atividade física (4-5 vezes/semana) e dieta Duração: 28 semanas.	↓ CT, TG nos dois ↑ HDL-C nos dois grupos ↓ glicemia de jejum e HOMA-IR ↔ IMC, PC ↔consumo energético
Shakeri et al., 2014	n=78 homens e mulheres com DM2	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT1: *Lactobacillus sporogenes* (1× 10^8 UFC/g) e 0,07 g de inulina/g de pão. GT2: *Lactobacillus sporogenes* (1× 10^8 UFC/g). GC: Pão placebo Consumo de 120g de pão/dia Duração: 8 semanas	↓ TG, VLDL-c, CT/HDL-c ↑ HDL-C ↔ glicemia de jejum, CT, LDL-c

Asemi et al., 2014	n=62 homens e mulheres com DM2	ECR, controlado, *crossover*, duplo-cego	GT: composto simbiótico *Lactobacillus sporogenes* (1x 10^7 UFC), 0,04 g inulina com 0,38g isomalte, 0,36g sorbitol e 0,05g stévia/ 1g GC: as mesmas substâncias sem probióticos e prebióticos Orientação para consumo de 3 pacotes de 9g/dia Duração: 6 semanas *Washout*: 3 semanas	↔ peso corporal e IMC ↓ insulina de jejum ↔ glicemia de jejum, HOMA-IR ↔ perfil lipídico ↓ PCR
Peña et al., 2014	n= 40 mulheres e homens obesos	ECR, controlado, paralelo, duplo-cego	GT: sachê com1g *Bifidobacterium lactis* (10^{10} UFC) + 8g oligofrutose GC: sachê com 9g de maltodextrina Duração: 6 semanas	↔ TG, HDL-c, LDL-c, CT, glicemia de jejum, insulina de jejum, PCR, IL-6, LBP, sCD14 e HOMA IR ↔ IMC, massa gorda, PC e pressão arterial

CT: colesterol total; DM2: Diabetes *Mellitus* tipo 2; ECR: Ensaio clínico randomizado; FOS: frutooligossacarídeos; GT: grupo teste; GC: grupo controle; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; HOMA IR: modelo de homeostase de resistência à insulina; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de massa corporal; LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; PCR: proteína C reativa; sCD14: receptor CD14 solúvel; TG: triglicerídeos; VLDL-c: lipoproteína de muito baixa densidade.

Moroti et al. (2012) avaliaram a eficácia de um *shake* simbiótico (10^8 UFC/mL *Lactobacillus acidophilus*, 10^8 UFC/mL *Bifidobacterium bifidum* e 2 g oligofrutose) consumido 2 vezes ao dia, em idosas com DM2 e dislipidemia leve em estudo duplo-cego, placebo-controlado. Após trinta dias de ingestão glicemia de jejum reduziu e houve aumentou nas concentrações plasmáticas de HDL-c no grupo tratado.

A utilização de simbiótico por crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade após intervenção com cápsulas simbióticas (2 × 10^8 UFC/dia *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, Lactobacillus bulgaricus* e FOS), durante oito semanas, promoveu redução de peso, IMC e PC, embora os autores não tenham observado alteração no consumo energético e nível de atividade física praticada pelos participantes (KELISHADI et al., 2014).

Estudo piloto, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, conduzido com 38 humanos com síndrome metabólica avaliou o impacto da utilização de simbiótico (cápsula contendo 2 x 10^8 UFC de *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus*

thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum e *Lactobacillus bulgaricus*e e 250 mg de FOS) por 28 semanas sobre a RI e parâmetros lipídicos. Os autores encontraram reduções significativas nas concentrações de glicemia de jejum, insulina e melhora no HOMA-IR. As concentrações plasmáticas de CT e TG reduziram em ambos os grupos, contudo, a média de redução foi maior o grupo simbiótico. Não houve alteração no IMC e LDL-c. Os resultados indicam que a suplementação de simbiótico pode aumentar a eficácia terapêutica no tratamento síndrome metabólica e na RI (ESLAMPARAST et al., 2014).

Em indivíduos obesos com DM2 houve redução de TG e aumento de HDL-c com a ingestão de pão simbiótico contendo *Lactobacillus sporogenes* (1×10^8 UFC/g) e 0,07 g de inulina/g de pão durante 8 semanas, mas não observou alteração na glicemia de jejum e CT (SHAKERI et al., 2014). Asemi et al. (2014) com a mesma cepa probiótica e prebiótico acima, com quantidades menores (10^7 UFC e 0,360 g) em um *crossover* de 6 semanas, não encontaram melhoras nos parâmetros lipídicos.

Penã et al. (2014) entretanto, não encontraram alterações nos parâmetros bioquímicos, antropométricos e inflamatórios avaliados após consumo de *Bifidobacterium lactis* (10^{10} UFC) e 8g oligofrutose, por 6 semanas, em indivíduos obesos. Cabe resaltar que este é o único estudo, até o momento, que utilizou como simbiótico apenas essa espécie de bactéria probiótica em associação a esse prebiótico em humanos obesos.

Pesquisa desenvolvida em ratos com obesidade induzida por dieta comparou, em um estudo controlado, a administração de probiótico, prebiótico e simbiótico durante oito semanas sobre variáveis bioquímicas, antropométrica e de microbiota cecal. A bactéria probiótica utilizada no estudo foi a *Bifidobacterium animalis spp. lactis* BB-12 (10^{10} UFC), fornecida por gavagem por oito semanas. O prebiótico fornecido foi a oligofrutose (10% do peso da dieta). O grupo simbiótico recebeu a associação dos dois anteriores nas mesmas quantidades. O grupo prebiótico apresentou redução significativa na energia ingerida, no peso corporal e na gordura corporal. Ambos os grupos tiveram melhoras nas concentrações de glicose plasmática, porém, apenas o grupo prebiótico obteve aumento significativo no conteúdo de *Bifidobacterium spp* (BOMHOF et al., 2014).

2.4 Justificativa

Tendo em vista a problemática da obesidade e suas comorbidades, alternativas coadjuvantes no tratamento e/ou redução do risco no desenvolvimento destas se fazem cada vez mais necessárias. Neste sentido, a modulação da microbiota intestinal parece ser uma proposta promissora no que tange o peso coropral e variáveis associadas à obesidade.

A heterogeneidade dos ensaios com relação a cepa probiótica, ao prebiótico, tempo de intervenção e perfil da população utilizada apontam resultados divergentes. Como os resultados encontrados sugerem ser cepa dependente, avaliar cepas isoladas seguidas de sua associação parece ser ponto de partida para posteriores combinações de probióticos e prebióticos. A literatura é escassa em estudos de intervenção com simbióticos objetivando controle glicêmico, perda de peso e modulação da microbiota intestinal em indivíduos obesos. Nessa continuidade, destaca-se a necessidade de mais investigações acerca da utilização de simbióticos na obesidade e suas comorbidades.

2.5 Objetivos

2.5.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do consumo de simbiótico por mulheres obesas no peso corporal e variáveis associadas à obesidade.

2.5.2 Objetivos específicos

Comparar intra e entre os grupos de estudo, antes e após a intervenção:

- as variáveis antropométricas, de composição corporal e de pressão arterial: peso, IMC, massa magra, massa gorda, perímetro da cintura e pressão arterial sistólica e diastólica.
- as variáveis laboratoriais: glicemia de jejum, insulina de jejum, lipidograma, HOMA–IR.
- os componentes dietéticos ingeridos: valor energético, carboidrato, lipídio, proteína, gordura monoinsaturada, poli-insaturada, gordura saturada, colesterol e fibras.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1.Delineamento experimental

Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, paralelo, placebo-controlado com duração de 8 semanas. O presente projeto está inserido em um estudo maior intitulado "Influência da microbiota na perda de peso e no controle glicêmico de mulheres obesas", registrado no www.ClinicalTrials.gov, *Access Number*: NTC02505854, este contempla intervenção com probiótico e simbiótico, compartilhando o mesmo grupo controle. Por essa razão, a técnica de randomização utilizada foi em blocos que se caracteriza pela formação de blocos de número fixo de indivíduos, de igual tamanho, dentro dos quais são distribuídos os tratamentos em questão, bloco por bloco, até o término do processo de alocação de participantes da pesquisa (ESCOSTEGUY, 1999).

3.2 Considerações éticas

O projeto "Influência da microbiota na perda de peso e no controle glicêmico de mulheres obesas" foi aprovado em 09/08/2014, sob protocolo n°104-14, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/ UFRJ) **(ANEXO 2)**.

3.3 Local do estudo

O estudo foi realizado na cidade do Rio de Janeiro-RJ no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3.4 População e amostra

Foram elegíveis mulheres adultas em idade fértil, com obesidade classe I e II (IMC entre 30 e 39,9 kg/m²) (WHO, 2000), de qualquer raça ou cor.

O recrutamento foi realizado por meio de divulgação do cartaz de pesquisa na página do INJC em rede social (*facebook*®). As mulheres interessadas foram direcionadas a um questionário de triagem com perguntas pertinentes **(ANEXO 3)**.

Após o preenchimento, a equipe de pesquisa tinha acesso às informações fornecidas, e por meio delas, selecionava as voluntárias aptas ou não à pesquisa. As que preenchiam os critérios eram contactadas por e-mail ou telefone, quando o primeiro era inviável. Aquelas que não atendiam aos critérios de elegibilidade eram informadas de que não poderiam participar da pesquisa por meio de e-mail.

A meta amostral foi definida, em 60 mulheres sendo 20 por grupo, por conveniência com base em ensaios com desenho experimental semelhantes como o de Moroti et al. (2012), Ejtahed et al. (2012) e Eslamparast et al. (2014) que utilizaram 10, 15 e 19 voluntários por grupo, respectivamente. Entretanto, considerando o período de julho a dezembro de 2015 concluíram o estudo 32 voluntárias, distribuídas em três grupos: próbiótico (n=10), simbiótico (n=11) e controle (n=11).

Não foram elegíveis para o estudo mulheres com diagnóstico clínico de: hepatopatias; cardiopatiass; nefropatias; com distúrbios tireoidianos; câncer; doença inflamatória intestinal; em uso de suplementos probiótico, prebiótico e simbióticos; em uso de medicamentos hipocolesterolemiantes, antidepressivos, diuréticos, antibióticos, antiácidos, bloqueadores H2 ou inibidores de bomba de prótons, enzimas digestivas ou hipoglicemiantes orais; fumantes; gestantes; lactantes; menopausadas; com idades < 25 e >50 anos devido ao período fértil necessário à pesquisa e de outra cidade que não da capital do Rio de Janeiro.

3.5 Esquema geral do estudo

Após contato com as voluntárias era agendada uma reunião geral na qual eram explicados os objetivos e etapas da pesquisa e sanadas as dúvidas. Aquelas com interesse em participar assinavam o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) **(ANEXO 4)**. Nesta ocasião, as voluntárias receberam orientações quanto: ao preenchimento do registro dietético de três dias, a manutenção de suas atividades físicas habituais e a marcação da primeira consulta. Todas as voluntárias eram orientadas a se abster do consumo de iogurte, leite fermentado e quaisquer suplementos probióticos, prebióticos ou simbóticos durante a pesquisa.

Na primeira consulta as voluntárias coletavam sangue no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ e recebiam consulta nutricional no Laboratório de Avaliação Nutricional (LANUTRI) do INJC. Nesta ocasião respondiam a um questionário de informações gerais **(ANEXO 5)**, realizavam antropometria, aferição da PA,

exame de composição corporal e preenchiam 3 questionários: o internacional de atividades físicas (IPAQ) na forma curta, o de sintomas gastrointestinais (escala Likert) e o de consistência das fezes (escala de Bristol). Ademais, entregavam e tinham seus registros alimentares de três dias conferidos, além de receber o plano dietético hipocalórico, com as devidas orientações e os suplementos a serem consumidos.

Ao final da consulta era agendada a reconsulta que acontecia quinzenalmente. Em cada encontro era realizada a avaliação antropométrica e de adesão ao plano alimentar, aferida a pressão arterial (PA) e aplicados questionários de sintomas gastrointestinais e de consistência das fezes. Em cada reconsulta eram entregues mais suplementos e agendada reconsulta. O **Quadro 1** ilustra a esquematização do estudo de acordo com cada encontro.

Quadro 1 - Esquema geral do estudo.

Consultas / **Variáveis**	Primeira (semana basal T0)	Segunda (após duas semanas -T15)	Terceira (após quatro semanas - T30)	Quarta (após seis semanas - T45)	Quinta (após oito semanas - T60)
Avaliação antropométrica (peso, estatura, IMC e PC)	X	X	X	X	X
Pressão arterial	X	X	X	X	X
Avaliação dos sintomas gastrointestinais	X	X	X	X	X
Escala de Bristol	X	X	X	X	X
Avaliação do consumo dietético	X				X
Avaliação da atividade física	X				X
Avaliação laboratorial	X				X
Avaliação da composição corporal	X				X
Entrega de suplemento	X	X	X	X	

3.6 Intervenção e tratamento dietético

As voluntárias foram randomizadas em 3 grupos. Por se tratar de um estudo maior, a randomização foi realizada em blocos de 3 de modo que cada voluntária era alocada no grupo probiótico, simbiótico e placebo aleatoriamente. Para este estudo apenas foram considerados os grupos simbiótico e placebo. O grupo tratamento recebeu cápsulas gastro resistentes contendo o probiótico *Bifidobacterium lactis* (UBBLa-70 MTCC 5400) na concentração de

$1x10^9$ UFC (ANVISA, 2008) manipulados por uma farmácia de manipulação da cidade do Rio de Janeiro, Homeopatia Quintessência, e sachês contendo o prebiótico 5 g de FOS (originária do Chile) adquiridos de um fornecedor brasileiro e envasado por uma farmácia de manipulação da cidade do Rio de Janeiro, Officilab. O grupo placebo recebeu cápsulas placebo (contendo gelatina) e sachês placebo (contendo 5 g de maltodextrina) como descrito na literatura (POURGHASSEM et al., 2013).

As cápsulas e os sachês eram de coloração e tamanhos idênticos. As voluntárias foram instruídas a ingerir a cápsula mais o sachê, juntos, após o desjejum, uma vez ao dia. O conteúdo do sachê era diluído em água. Por não existir na literatura uma quantidade de prebiótico mínima para considerar um suplemento simbiótico, a dose de FOS (5g) foi determinada com base no estudo de Sivieri et al. (2014), no qual avaliaram que 5g de FOS em Simulador de Ecossistema Intestinal Humano (aparelho SHIME) foi suficiente para promover aumento na população de *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.*

Para a avaliação da adesão à suplementação, as voluntárias foram orientadas a levarem os sachês e cápsulas remanescentes, em cada reconsulta, para que fosse realizada uma contagem de ambos e assim registrado o quanto foi ingerido de suplemento nos últimos quinze dias.

Ambos os grupos receberam tratamento dietético hipocalórico. Para cálculo do valor energético total (VET) do plano alimentar foi utilizado 23 kcal/kg de peso (KREYMANN, 2006). Em relação à composição de macronutrientes, as dietas eram normolipídicas (até 30% do VET), normoglicídicas (55-60% do VET) e normoprotéicas (15-20%) (DIRETRIZ BRASILEIRA DE OBESIDADE, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). O VET era ajustado conforme a perda de peso. A **Tabela 4** plota a distribuição de macronutrientes, ácido graxo saturado, ácido graxo poli-insaturado, ácidos graxos monoinsaturados, colesterol e fibras prescritos para cada VET, no intervalo de 1700 a 2300 kcal.

As voluntárias eram orientadas quanto ao plano alimentar recebido juntamente com a lista de substituição. A lista de equivalentes alimentares foi dividiva em 7 grupos (grupo 1: vegertais; grupo 2: frutas; grupo 3: leites e derivados; grupo 4: pães, biscoitos e cereais; grupo 5: arroz, cereais e massas; grupo 6: leguminosas e grupo 7: carnes, aves, peixes e outros pratos principais). As mulheres foram orientadas a não ingerir suplementos probióticos, prebióticos, simbióticos, iogurtes e leites fermentados durante a pesquisa.

Tabela 4. Distribuição percentual dos macronutrientes, ácidos graxos saturados, poli-insaturados e monoinsaturados, colesterol e fibras do plano alimentar prescrito.

Energia (kcal)	Proteína (%)	Carboidrato (%)	Lipídios (%)	AGS (%)	AGPI (%)	AGMI (%)	Colesterol (mg)	Fibras (g)
1700	19,96	56,23	25,32	4,42	6,72	8,22	154,46	36,56
1800	19,33	57,18	24,81	4,24	6,57	7,85	154,46	37,36
1900	18,76	58,04	24,36	4,07	6,44	7,52	154,46	38,16
2000	18,35	57,93	24,84	4,47	6,51	7,62	158,21	38,74
2100	18,02	58,66	24,32	4,36	6,47	7,43	158,21	39,53
2200	18,46	58,11	24,21	4,28	6,20	7,18	175,55	39,94
2300	18,01	58,18	24,52	4,43	6,34	7,25	175,55	40,51

AGS (ácido graxo saturado); AGPI (ácido graxo poli-insaturado); AGM (ácidos graxos monoinsaturados).

3.7 Avaliação antropométrica

3.7.1 Índice de massa corporal

Para avaliação antropométrica foi mensurado o peso corporal, estatura e posteriormente calculado o IMC.

O peso corporal foi mensurado em uma balança eletrônica digital com capacidade de 150 kg e precisão de 100 g (marca Filizola®) estando as voluntárias descalças e com roupas leves. A estatura foi medida com a régua antropométrica com a paciente descalça, com pés unidos, braços relaxados e cabeça no plano de Frankfurt (WHO, 1995) **(ANEXO 6).**

O peso corporal foi aferido nos tempos: 0, 15, 30, 45 e 60 dias. O IMC foi classificado de acordo com a OMS sendo a faixa de obesidade classe I e II de 30 Kg/m² a 39,9 Kg/m² (WHO, 2008).

3.7.2 Perímetro da cintura

O PC foi mensurado com o auxílio de uma fita métrica inextensível com capacidade de 150 cm e precisão de 0,1cm (Cescorf®). As voluntárias foram orientadas a ficarem de pé, com o abdômen relaxado, braços ao longo do corpo, pés juntos e com o peso corporal distribuído entre as pernas. A fita foi posicionada horizontalmente no ponto médio entre a

borda inferior da última costela e a crista ilíaca (WHO, 2000) **(ANEXO 6)**. A mensuração do PC ocorreu nos tempos: 0, 15, 30, 45 e 60 dias. Os pontos de corte para o perímetro da cintura e riscos de complicações metabóluicas associadas à obesidade estão apresentados no **Quadro 2**.

Quadro 2- Pontos de corte para o perímetro da cintura e riscos de complicações metabólicas associadas à obesidade.

Perímetro da cintura	
Risco de complicações metabólicas	Mulheres
Aumentado	≥80 cm
Aumentado substancialmente	≥88 cm

Fonte: I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005.

3.8 Pressão arterial

A PA foi aferida com o aparelho OMRON® (Modelo HEM-742INT). As voluntárias foram orientadas a manter as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado **(ANEXO 7)**. As análises ocorreram nos tempos: 0, 15, 30, 45 e 60 dias.

Quadro 3- Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (>18 anos).

Classificação	**Pressão sistólica (mm Hg)**	**Pressão diastólica (mm Hg)**
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão estágio1	140-159	90-99

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão, 2010.

3.9 Avaliação da composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada utilizando o aparelho de bioimpedância tetrapolar (BIA) multifrequência horizontal por meio do aparelho Biodynamics 450®, baseando-se no princípio da passagem de corrente elétrica no tecido hidratado, o qual está diretamente relacionado ao conteúdo de massa magra (LUKASKI et al., 1985). A avaliação ocorreu no tempo inicial (T0) e tempo final (T60).

Durante a avaliação, as pacientes estavam deitadas em decúbito dorsal, com membros estendidos, sem sapatos, meias, luvas ou objetos de metal. Para a realização desta avaliação as mulheres foram orientadas a: estarem em jejum, não ingerirem líquidos uma hora antes da avaliação, não realizarem exercícios físicos nas últimas 24 horas e a urinarem antes da avaliação **(ANEXO 8)**.

3.10 Avaliação da ingestão alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio de registros dietéticos de três dias **(ANEXO 9)**, preenchidos em dois dias típicos, durante a semana, e um atípico, durante o fim de semana ou feriado, para análise do hábito alimentar dos participantes do estudo (FONTANIVE et al., 2002). Os registros foram entregues no tempo inicial (T0) e tempo final (T60).

Foram analisados a ingestão calórica (expressa em Kcal); percentuais de macronutrientes (proteínas, carboidratos, lipídios), ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poli-insaturados, ácidos graxos saturados; colesterol (mg) e fibras (g) por meio do programa DietPro versão 5i Profissional® (DIETPRO, 2008).

3.11 Avaliação laboratorial

Todas as coletas de sangue foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ no tempo basal T0 e final T60, pela manhã, após jejum noturno de 12 horas, por pessoal devidamente treinado. O **Quadro 4** apresenta os valores de referência do perfil lipídico para maiores de 20 amos.

- A glicemia de jejum (LOTT; TURNER, 1975) e a lipemia (triglicerídeos, HDL-c, CT) foram analisados por método enzimático-colorimétrico por meio dos kits comerciais CELM® e KATAL® (RICHMOND, 1973, KOSTNER et al., 1979, MCGOWAN et

al., 1983). Os valores de referência utilizados foram: Glicemia normal < 100mg/dL; tolerância à glicose diminuída > 100 a < 126 mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014).

- O VLDL-c e LDL-c foram calculados (FRIEDEWALD et al., 1972).
- A insulina foi analisada pelo método de ELISA utilizando-se o kit *Human Insulin* ELISA (Gênese Produtos Diagnósticos) (LIDA et al., 2008). Valores acima de 12 (µ U/L) caracterizam hiperinsulinemia (CARMINA; LOBO, 2004).
- Foi calculado o Modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) para avaliar à RI (MATTHEWS et al., 1985; PONTES et al., 2012). Valores acima de 2,71 indicam um quadro de resistência à insulina (MATTHEWS et al., 1985; GELONEZE et al., 2006).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glicemia de jejum (mg/dL) x insulina de jejum (µU/dL)}}{405}$$

Quadro 4- Valores de referência do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos.

Lipídios	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	<200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥240	Alto
LDL-c	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto
HDL-c	>60	Desejável
	<40	Baixo
TG	<150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥500	Muito alto
Colesterol não-HDL	<130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	>190	Muito alto

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia.V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose, 2013.

3.12 Avaliação da atividade física habitual

Foi avaliada a atividade física das voluntárias antes da intervenção (T0) e ao final (T60) do estudo, para verificar se esta foi mantida ao longo da pesquisa. Para tal foi utilizado o questionário internacional de atividades físicas (IPAQ) na forma curta **(ANEXO 10)** (MATSUDO et al., 2001). A orientação foi para que as mulheres mantivessem as atividades físicas habituais. O **Quadro 5** apresenta a classificação do nível de atividade física de acordo com o IPAQ.

Quadro 5- Classificação do nível de atividade física, segundo o questionário internacional de atividade física (IPAQ).

Muito ativo	a) Atividade vigorosa: ≥ 5 dias na semana e ≥ 30 minutos por sessão ou b) Atividade vigorosa: ≥ 3 dias na semana e ≥ 20 minutos por sessão + Atividade moderada e/ou caminhada: ≥ 5 dias na semana e ≥ 30 minutos por sessão.
Ativo	a) Atividade vigorosa: ≥ 3 dias na semana e ≥ 20 minutos por sessão; ou b) Atividade moderada ou caminhada: ≥ 5 dias na semana e ≥ 30 minutos por sessão; ou c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias na semana e ≥ 150 minutos na semana (caminhada + atividade moderada + atividade vigorosa).
Insuficientemente ativo A	a) Freqüência: 5 dias na semana; ou b)Duração: 150 minutos na semana.
Insuficientemente ativo B	Aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à freqüência nem quanto à duração.
Sedentário	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

3.13 Avaliação da presença de sintomas gastrointestinais e da consistência das fezes

A avaliação da presença de sintomas, tais como: dor, desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência, gases, ruídos estomacais ou intestinais digestivos, e a frequência em que eles ocorrem foi realizada por meio da escala Likert de cinco pontos **(ANEXO 11)** que variam de 0 (nunca), 1 (uma vez na semana), 2 (duas a três vezes na semana), 3 (4 a 6 vezes na semana), e 4 pontos (todos os dias da semana) (GUYONNET et al., 2009). Para avaliação desses sintomas foi contruído um escore, que variou de 0 (ausência de sintomas) a 20 (todos

os sintomas todos os dias). O escore foi avaliado considerando seu aumento ou redução ao final do ensaio.

Foi aplicada a escala de Bristol (HEATON et al., 1992) para avaliar a consistência das fezes por meio de figuras de variados padrões a cada reconsulta, sendo os tipos 1 e 2, caracterizadas pelo ressecamento do bolo fecal, 3 e 4 considerados normais, especialmente a 4 por ser associada a menor urgência, esforço e sensação de evacuação incompleta, e 5 a 7 fezes moles **(ANEXO 12)**.

3.14 Análises estatísticas

As variáveis quantitativas estão apresentadas como média, desvio padrão e intervalo de confiança e as categóricas expressas em frequência. A comparação entre grupos foi realizada por meio de teste, não-paramétrico, *Mann-Whitney*. A avaliação do efeito da intervenção em cada grupo foi á avaliada pelo teste *Wilcoxon*, não paramétrico. Foi utilizada Análise de Variância (ANOVA) de medidas repetidas para comparação entre os grupos com ajustes dos valores basais de IMC, percentual de MM e MG.

O pacote estatístico utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0 para Windows, o nível de significância estabelecido foi de 5% ($p \leq 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1 População e amostra

Participaram deste estudo 51 mulheres, randomizadas igualmente em três grupos: placebo, simbiótico e probiótico, sendo que este último não foi incluído nos resultados desta dissertação. A **Figura 2** expõe o fluxograma de recrutamento das voluntárias elegíveis, aquelas que não atenderam aos critérios de elegibilidade e o motivo de exclusão ou desistência ao longo da intervenção.

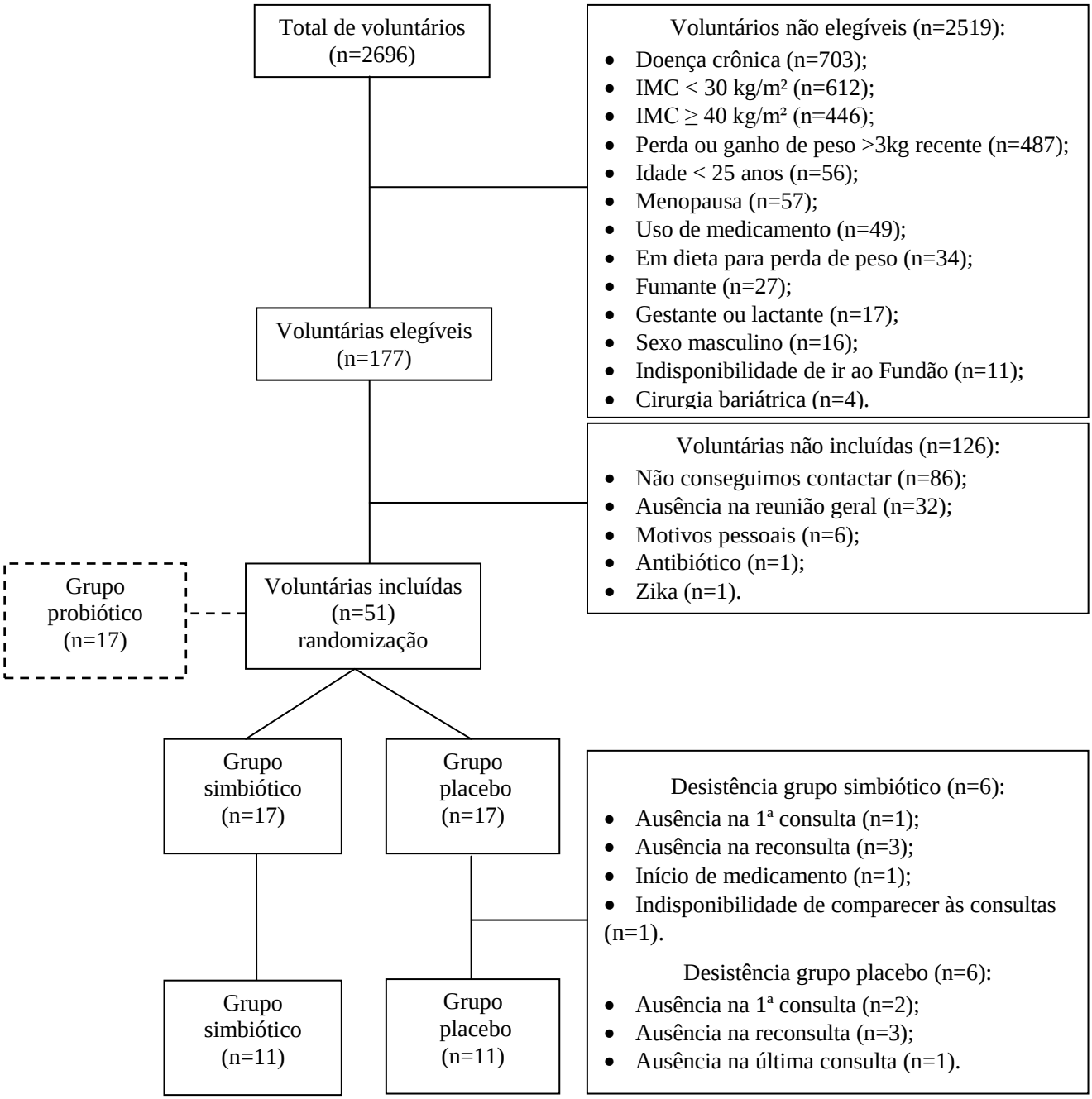


Figura 2. Fluxograma de recrutamento das voluntárias do estudo.

Concluíram o estudo, após sessenta dias de intervenção, 11 mulheres no grupo placebo (GP) e 11 no grupo simbiótico (GS). O número de voluntárias que desistiu do estudo foi o mesmo em ambos os grupos (n=3), sendo esta perda de seguimento não atribuída ao consumo de cápsulas ou sachês.

A **Tabela 5** apresenta as características das voluntárias no momento basal do estudo. Observa-se que o estudo foi conduzido com mulheres na faixa etária de 30 a 40 anos. O uso de contraceptivos orais foi relatado em 36,36% (n=4) da amostra no GS e 45,45% (n=5) no GP. O hábito intestinal, avaliado pela frequência de evacuações diariamente, foi mais adequado no GP 72,72% (n=8), comparado ao GS 54,54% (n=6).

Em relação aos parâmetros antropométricos e de composição corporal, expressos por média e desvio-padrão, foi observado que o GS apresentou obesidade classe II (36,34 $\pm$ 2,08) e o GP obesidade classe I (33,78 $\pm$ 3,07), sendo o IMC diferente entre os grupos (p=0,03). Os percentuais de massa magra (MM) e massa gorda (MG) também foram diferentes (p-valores 0,04). Não foram encontradas diferenças entre os grupos (p>0,05) para as variáveis: peso, PC, MM (kg), MG (kg) e água corporal total (ACT). Os dados demonstram que ambos os grupos apresentavam o elevado percentual de gordura e acúmulo de tecido adiposo visceral, sendo os valores de PC (GS=98,42 $\pm$ 9,00 e GP=94,53 $\pm$ 10,74) associados ao aumento substancial do risco de complicações metabólicas na população do estudo.

Em média, os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) da população estudada encontravam-se dentro da faixa de normalidade, embora a variabilidade deste parâmetro indique a presença de voluntárias na faixa limítrofe. Não foram observadas diferenças entre os grupos para PAS e PAD (p>0,05).

As concentrações de CT e suas frações (HDL-c, LDL-c, VLDL-c), triglicerídeos, glicose, insulina e o modelo de homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) foram semelhantes entre os grupos. O perfil bioquímico da amostra, considerando os valores de média e desvio-padrão, não reflete inadequações expressivas na lipemia e glicemia da população do estudo. Entretanto, em ambos os grupos observou-se RI.

Tabela 5. Dados basais das voluntárias.

	Simbiótico (n=11)	**Placebo (n=11)**	***p*-valor**
Idade (anos)	35,18 ± 5,58	31,45 ± 6,18	0,13
Uso anticoncepcional (%)	36,36	45,45	-
Hábito intestinal diário (%)	54,55	72,27	-
Peso (kg)	93,00 ± 8,58	88,71 ± 14,24	0,51
IMC (kg/m^2)	36,34 ± 2,08	33,78 ± 3,07	0,03
PC (cm)	98,42 ± 9,00	94,53 ± 10,74	0,33
MM (kg)	54,64 ± 4,63	54,00 ± 7,14	0,79
MM (%)	58,86 ± 1,72	61,14 ± 2,85	0,04
MG (kg)	38,34 ± 4,44	34,74 ± 7,53	0,19
MG (%)	41,17 ± 1,77	38,87 ± 2,85	0,04
ACT (L)	39,03 ± 3,22	38,54 ± 4,71	0,74
PAS (mmHg)	120,54 ± 10,63	118,54 ± 11,59	0,51
PAD (mmHg)	78,72 ± 9,54	79,90 ± 7,99	1,00
CT (mg/dL)	171,81 ± 37,74	184,63 ± 29,67	0,21
HDL-c (mg/dL)	44,72 ± 7,76	47,18 ± 12,55	1,00
LDL-c (mg/dL)	108,27 ± 29,34	116,81 ± 20,55	0,30
VLDL-c (mg/dL)	18,81 ± 6,95	22,63 ± 6,91	0,17
TG (mg/dL)	94,18 ± 35,11	113,18 ± 34,67	0,19
Glicose (mg/dL)	94,63 ± 8,32	93,63 ± 5,66	0,69
Insulina (mcU/mL)	14,97 ±7 ,85	14,53 ± 5,14	0,74
HOMA-IR	3,56 ± 2,14	3,37 ± 1,20	0,65

ACT: água corporal total; CT: colesterol total; IMC: índice de massa corporal; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; HOMA IR: modelo de homeostase de resistência à insulina; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; MM: massa magra; MG: massa gorda; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PC: Perímetro da cintura; TG: triglicerídeos; VLDL-C: lipoproteína de muito baixa densidadde.
Os valores são representados em média ± desvio padrão. Comparação entre grupos analisadas por teste *Mann-Whitney U* ($p \leq 0,05$).

4.2 Adesão à intervenção simbiótica e ao tratamento dietético

O consumo de cápsulas e de sachês foi avaliado em percentual e refletiu boa adesão à intervenção, sendo semelhante entre os grupos **(Tabela 6)**.

Tabela 6. Adesão à intervenção simbiótica

	Simbiótico (n=11)	**Placebo (n=11)**
Consumo de cápsulas (%)	90,86 ± 10,04 (65,63; 100)	91,69 ± 7,88 (70; 98,44)
Consumo de sachês (%)	90,58 ± 10,01 (65,63; 100)	91,94 ± 8,27 (70; 100)

Dados em média ± desvio padrão (mínimo e máximo).

A **Tabela 7** apresenta o valor calórico, os percentuais de macronutrientes, ácidos graxos monoinsaturados (AGM), poli-insaturados (AGP) e saturados (AGS), o consumo de colesterol e fibras no momento basal e após a intervenção dietética. Esta não resultou em diferença entre grupos para variáveis analisadas, entretanto, podem ser observadas variações em alguns parâmetros dietéticos ao longo do estudo.

A intervenção nutricional favoreceu a redução significativa (GS=-306,38 e GP=-362,27 kcal) da ingestão energética, sem diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$). O consumo de proteínas ao final do estudo foi acima do recomendado pela ABESO (2009), sendo 22,13% no GS e 21,68% no GP, contrariando as orientações fornecidas. O GS apresentou redução ($p \leq 0,05$) na ingestão de lipídios (-4,14 %), AGM (-1,98 %) e AGP (-1,11%).

Apenas o consumo de fibras foi diferente no tempo inicial e final entre grupos ($p \leq 0,05$), sendo o consumo médio maior no GP. Os demais nutrientes não diferiram entre os grupos ($p>0,05$).

Tabela 7. Comparação de variáveis de consumo alimentar entre grupos no período basal e após a intervenção dietética, e análise das variações por grupo.

	Simbiótico (n=11)	**Δ**	**Controle (n=11)**	**Δ**	***p* ****
VET (kcal) inicial	1592,06 ± 615,86 (1373,68; 1810,44)	-306,38 ± 659,50 (-540,23;- 72,52)	1896,25 ± 782,90 (1618,64; 2173,85)	-362,27 ± 554,02 (-558,71; -165,82)	0,15[b]
VET (kcal) final	1285,68 ± 392,26 (1146,59; 1424,77)		1533,98 ± 615,47 (1315,74; 1752,22)		0,11[c]
p*	0,01[a]		0,000[a]		0,86[d]
PTN (%) inicial	16,91 ± 5,26 (15,05; 18,78)	5,21 ± 8,79 (2,10; 8,33)	17,37 ± 6,07 (15,21; 19,52)	4,81 ± 7,87 (1,52; 7,10)	0,97[b]
PTN (%) final	22,13 ± 6,60 (19,79; 24,47)		21,68 ± 7,17 (19,14; 24,23)		0,85[c]
p*	0,004[a]		0,005[a]		0,74[d]
LIP (%) inicial	30,75 ± 8,71 (27,67; 33,84)	-4,14 ± 9,84 (-7,63; -0,65)	28,56 ± 7,67 (25,83; 31,28)	-2,47 ± 10,31 (-6,12; 1,18)	0,50[b]
LIP (%) final	26,61 ± 6,98 (24,14; 29,09)		26,09 ± 5,62 (24,09; 28,08)		0,97[c]
p*	0,003[a]		0,18[a]		0,66[d]
CHO (%) inicial	51,23 ± 12,64 (46,75; 55,71)	0,06 ± 15,20 (-5,32; 5,45)	54,18 ± 9,50 (50,81; 57,55)	-0,34 ± 17,05 (-6,38; 5,70)	0,54[b]
CHO (%) final	51,29 ± 8,40 (48,32; 54,27)		53,83 ± 13,82 (48,93; 58,74)		0,59[c]
p*	0,68[a]		0,49[a]		0,87[d]
Col. (mg) inicial	313,23 ± 216,42 (236,48; 389,97)	-59,09 ± 232,68 (-141,60; 23,40)	260,54 ± 184,76 (195,02; 326,05)	36,56 ± 360,16 (-91,14; 164,26)	0,37[b]
Col. (mg) final	254,13 ± 128,18 (208,68; 299,58)		297,10 ± 316,09 (185,01; 419,18)		0,73[c]
p*	0,20[a]		0,74[a]		0,50[d]

Fibra (g) inicial	16,10 ± 9,42 (12,75; 19,44)	-0,79 ± 11,62 (-4,91; 3,33)	22,48 ± 10,57 (18,74; 26,23)	-2,09 ± 11,21 (-6,07; 1,87)	0,006[b]
Fibra (g) final	15,30 ± 7,92 (12,49; 18,11)		20,39 ± 10,26 (16,75; 24,02)		0,01[c]
p*	0,97[a]		0,40[a]		0,50[d]
AGM (%) inicial	10,10 ± 3,61 (8,81; 11,38)	-1,98 ± 4,11 (-3,44; -0,52)	8,75 ± 3,09 (7,65; 9,85)	-0,44 ± 4,22 (-1,94; 1,05)	0,18[b]
AGM (%) final	8,11 ± 2,68 (7,16; 9,06)		8,31 ± 2,63 (7,37; 9,24)		0,99[c]
p*	0,03[a]		0,70[a]		0,13[d]
AGP (%) inicial	5,89 ± 2,13 (5,13; 6,64)	-1,11 ± 3,06 (-2,20; 0,03)	6,02 ± 3,01 (4,95; 7,09)	-0,44 ± 3,75 (-1,77 ; 0,89)	0,83[b]
AGP (%) final	4,77 ± 2,01 (4,06; 5,49)		5,58 ± 2,35 (4,74; 6,41)		0,19[c]
p*	0,04[a]		0,64[a]		0,33[d]
AGS (%) inicial	10,30 ± 4,10 (8,84; 11,75)	-0,72 ± 4,57 (-2,34 ; 0,90)	9,69 ± 3,34 (8,50; 10,88)	-1,06 ± 4,26 (-2,57 ; 0,45)	0,55
AGS (%) final	9,57 ± 3,37 (8,38; 10,77)		8,63 ± 2,68 (7,68; 9,58)		0,19[c]
p*	0,45[a]		0,23[a]		0,78[d]

AGM: ácido graxo monoinsaturado; AGP: ácido graxo poli-insaturado; AGS: ácido graxo saturado; CHO: carboidrato; Col.: colesterol; LIP: lipídio; PTN: proteína; VET: valor energético total.
Os valores são representados em média ± desvio padrão e (intervalo de confiança de 95%). * Diferenças entre tempos, por grupo, avaliadas por *Wilcoxon Signed Rank test*, a 5% de probabilidade. ** Diferenças entre grupos analisadas pelo teste *Mann-Whitney U*. Δ: delta (valor final - valor inicial). [a] Comparação dos momentos basal e final, por grupos; [b] Comparação dos momentos basais entre grupos; [c] Comparação dos momentos finais entre grupos; [d] Comparação dos Δ entre grupos.

4.3 Variação de parâmetros antropométricos, de composição corporal e pressão arterial ao longo do estudo

A **Tabela 8** apresenta os valores de peso, IMC, PC, MM e MG (kg e %), além de ACT, PAS e PAD no tempo inicial e final no GS e GP no tempo basal e após 60 dias de intervenção.

Ambos os grupos tiveram redução significativa de peso (GS=-2,26 kg; GP=-1,35 kg) e IMC (GS=-0,88 kg/m²; GP=-0,53 kg/m²) comparando o tempo basal e final, entretanto, sem diferença estatística entre os mesmos (p>0,05).

Também foram observadas diferenças na composição corporal no grupo simbiótico ao longo do estudo. O percentual de MM aumentou (p=0,02), enquanto os parâmetros MG em quilo e em percentual reduziram (p=0,05 e p=0,09, respectivamente). Não foram obsevadas diferença entre grupos. O GS também apresentou redução (p=0,01) do PC ao final do estudo.

Após realização de ANOVA para medidas repetidas, não houve diferença (p>0,05) para PC, PAS e PAD após ajuste dos valores basais de IMC, percentual de MM e MG.

Tabela 8. Comparação de variáveis antropométricas, de composição corporal e pressão arterial entre grupos no período basal e após a intervenção dietética, e análise das variações por grupo.

	Simbiótico (n=11)	**Δ**	**Controle (n=11)**	**Δ**	***p*****
Peso (kg) inicial	93,00 ± 8,58 (87,23; 98,76)	-2,26 ± 1,66 (-3,69;- 0,83)	88,71 ± 14,24 (79,14; 98,28)	-1,35 ± 2,05 (-2,73; 0,02)	0,51[b]
Peso (kg) final	90,73 ± 8,32 (85,14; 96,33)		87,36 ± 14,96 (77,30; 97,42)		0,47[c]
p*	0,01[a]		0,05[a]		0,33[d]
IMC (kg/m²) inicial	36,34 ± 2,08 (34,94; 37,73)	-0,88 ± 0,85 (-1,45; -0,30)	33,78 ± 3,07 (31,72; 35,85)	-0,53 ± 0,75 (-1,04; -0,02)	0,03[b]
IMC (kg/m²) final	35,46 ± 2,13 (34,02; 36,89)		33,25 ± 3,39 (30,97; 35,53)		0,07[c]
p*	0,01[a]		0,04[a]		0,30[d]
PC (cm) inicial	98,42 ± 9,00 (92,37; 104,47)	-1,79 ± 1,87 (-3,05; -0,53)	94,53 ± 10,74 (87,31; 101,75)	-1,83 ± 4,38 (-4,47; 1,11)	0,33[b]
PC (cm) final	96,62 ± 8,20 (91,11; 102,13)		92,70 ± 12,10 (84,56; 100,83)		0,19[c]
p*	0,01[a]		0,15[a]		0,84[d]
MM (kg) inicial	54,64 ± 4,63 (51,53; 57,75)	-0,38 ± 1,57 (-1,44; 0,67)	54,00 ± 7,14 (49,20; 58,79)	-0,43 ± 1,28 (-1,29; 0,42)	0,79[b]
MM (kg) final	54,26 ± 4,58 (51,18; 57,34)		53,56 ± 7,46 (48,55; 58,57)		0,65[c]
p*	0,24[a]		0,42[a]		0,74[d]

MM (%) inicial	58,86 ± 1,72 (57,70; 60,02)	1,01 ± 1,11 (0,26; 1,76)	61,14 ± 2,85 (59,22; 63,06)	0,52 ± 1,23 (-0,30; 1,35)	0,04[b]
MM(%) final	59,88 ± 2,16 (58,42; 61,33)		61,67 ± 3,26 (59,47; 63,86)		0,24[c]
p*	0,02[a]		0,16[a]		0,36[d]
MG (kg) inicial	38,34 ± 4,44 (35,36; 41,33)	-1,87 ± 1,32 (-2,76; -0,98)	34,74 ± 7,53 (29,68; 39,80)	-0,94 ± 1,65 (-2,05; 0,16)	0,19[b]
MG (kg) final	36,47 ± 4,44 (33,48; 39,46)		33,80 ± 8,03 (28,40; 39,19)		0,40[c]
p*	0,005[a]		0,09[a]		0,10[d]
MG (%) inicial	41,17 ± 1,77 (39,97; 42,36)	-1,05 ± 1,10 (-1,79; -0,30)	38,87 ± 2,85 (36,95; 40,78)	-0,54 ± 1,25 (-1,38; 0,29)	0,04[b]
MG (%) final	40,11 ± 2,16 (38,66; 41,57)		38,32 ± 3,26 (36,13; 40,52)		0,24[c]
p*	0,01[a]		0,16[a]		0,36[d]
ACT (L) inicial	39,03 ± 3,22 (36,86; 41,20)	-0,03 ± 1,09 (-0,77; 0,70)	38,54 ± 4,71 (35,38; 41,70)	-0,24 ± 1,13 (-1,00; 0,51)	0,74[b]
ACT (L) final	39,00 ± 3,27 (36,80; 41,19)		38,30 ± 4,98 (34,95; 41,64)		0,65[c]
p*	0,54[a]		0,75[a]		0,89[d]
PAS (mmHg) inicial	120,54 ± 10,63 (113,40; 127,68)	-7,27 ± 13,27 (-16,19; 1,64)	118,54 ± 11,59 (110,75; 126,33)	-3,36 ± 10,21 (-10,22; 3,49)	0,51[b]
PAS (mmHg) final	113,27 ± 8,50 (107,55; 118,98)		115,18 ± 13,18 (106,32; 124,04)		0,40[c]
p*	0,18[a]		0,32[a]		0,65[d]
PAD (mmHg) inicial	78,72 ± 9,54 (72,31; 85,13)	-1,63 ± 7,32 (-6,55; 3,28)	79,90 ± 7,99 (74,53; 85,27)	-3,90 ± 7,84 (-9,17; 1,35)	1,00[b]
PAD (mmHg) final	77,09 ± 6,59 (72,66; 81,52)		76,00 ± 7,49 (70,96; 81,03)		0,94[c]
p*	0,55[a]		0,18[a]		0,56[d]

ACT: água corporal total; IMC: índice de massa corporal; MM: massa magra; MG: massa gorda; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PC: Perímetro da cintura.
Os valores são representados em média ± desvio padrão e (intervalo de confiança de 95%). * Diferenças entre tempos, por grupo, avaliadas por *Wilcoxon Signed Rank test*, a 5% de probabilidade. ** Diferenças entre grupos analisadas pelo teste *Mann-Whitney U*. Δ: delta (valor final - valor inicial). [a] Comparação dos momentos basal e final, por grupos; [b] Comparação dos momentos basais entre grupos; [c] Comparação dos momentos finais entre grupos; [d] Comparação dos Δ entre grupos.

4.4 Variação de parâmetros laboratoriais ao longo do estudo

O impacto da intervenção dietética e da suplementação simbiótica sobre parâmetros plasmáticos pode ser observado na **Tabela 9**.

Não houve diferença entre grupos no período basal e após a intervenção dietética, e análise das variações por grupo (p>0,05) no CT, HDL-c, LDL-c, LDL-c e TG. Também não houve diferença após ajuste para os valores basais de IMC, percentual de MM e MG.

Os valores de glicemia, insulina e HOMA-IR não diferiram inicialmente entre os grupos nem ao longo do tratamento intra e entre os grupos (p>0,05). Após realização de ANOVA para medidas repetidas, não houve diferença (p>0,05) para glicemia, insulina e HOMA-IR após ajuste dos valores basais de IMC, percentual de MM e MG.

Tabela 9. Comparação de variáveis laboratoriais entre grupos no período basal e após a intervenção dietética, e análise das variações por grupo.

	Simbiótico (n=11)	**Δ**	**Placebo (n=11)**	**Δ**	***p*****
CT (mg/dL) inicial	171,81 ± 37,74 (146,45; 197,17)		184,63 ± 29,67 (166,69; 206,57)		0,21[b]
		-6,81 ± 25,90 (-24,22; 10,58)		-2,27 ± 14,44 (-12,65; 8,10)	
CT (mg/dL) final	165,00 ± 29,18 (145,39; 184,60)		184,36 ± 22,83 (169,01; 199,70)		0,07[c]
p*	0,56[a]		0,64[a]		0,94[d]
HDL-c (mg/dL) inicial	44,72 ± 7,76 (39,51; 49,94)		47,18 ± 12,55 (38,74; 55,61)		1,00[b]
		-1,90 ± 7,27 (-6,79; 2,97)		-0,54 ± 4,65 (-3,67; 2,58)	
HDL-c (mg/dL) final	42,81 ± 9,23 (36,61; 49,02)		46,63 ± 10,70 (39,44; 53,82)		0,47[c]
p*	0,54[a]		0,57[a]		0,94[d]
LDL-c (mg/dL) inicial	108,27 ± 29,34 (88,55; 127,98)		116,81 ± 20,55 (103,01; 130,62)		0,30[b]
		-5,27 ± 20,20 (-18,84; 8,30)		-1,54 ± 11,74 (-9,43; 6,34)	0,27[c]
LDL-c (mg/dL) final	103,00 ± 28,04, (84,15; 121,84)		115,27 ± 19,23 (102,35; 128,19)		
p*	0,57[a]		0,62[a]		0,94[d]

VLDL-c (mg/dL) inicial	18,81 ± 6,95 (14,14; 23,49)		22,63 ± 6,91 (17,98; 27,28)		0,17[b]
		0,36 ± 5,48 (-3,31; 4,04)		-0,09 ± 6,65 (-4,56; 4,38)	
VLDL-c (mg/dL) final	19,18 ± 6,88 (14,55; 23,80)		22,54 ± 8,90 (16,56; 28,52)		0,40[c]
p*	0,47[a]		0,95[a]		0,56[d]
TG (mg/dL) inicial	94,18 ± 35,11 (70,58; 117,77)		113,18 ± 34,67 (89,88; 136,47)		0,19[b]
		1,63 ± 26,59 (-16,23; 19,50)		3,18 ± 32,27 (-18,49; 24,86)	
TG (mg/dL) final	95,81 ± 34,67 (72,52; 119,11)		116,36 ± 45,22 (85,98; 146,74)		0,36[c]
p*	0,47[a]		0,79[a]		0,84[d]
Glicemia (mg/dL) inicial	94,63 ± 8,32 (89,04; 100,22)		93,63 ± 5,66 (89,83; 97,43)		0,69[b]
		-1,27 ± 7,25 (-6,14; 3,60)		-2,81 ± 4,75 (-6,00; 0,37)	
Glicemia (mg/dL) final	93,36 ± 6,57 (88,94; 97,78)		90,81 ± 7,40 (85,84; 95,78)		0,43[c]
p*	0,23[a]		0,15[a]		0,89[d]
Insulina (mcU/mL) inicial	14,97 ±7 ,85 (9,69; 20,24)		14,53 ± 5,14 (11,07; 17,99)		0,74[b]
		0,15 ± 8,22 (-5,37; 5,68)		0,20 ± 6,30 (-4,02; 4,44)	
Insulina (mcU/mL) final	15,12 ± 7,10 (10,35; 19,89)		14,74 ± 8,87 (8,78; 20,71)		0,84[c]
p*	0,79[a]		0,72[a]		0,69[d]
HOMA-IR inicial	3,56 ± 2,14 (2,12; 5,00)		3,37 ± 1,20 (2,55; 4,18)		0,65[b]
		-0,01 ± 2,20 (-1,49; 1,46)		0,04 ± 1,35 (-0,86; 0,95)	
HOMA-IR final	3,54 ± 1,78 (2,34; 4,74)		3,41 ± 2,15 (1,96; 4,86)		0,56[c]
p*	0,85[a]		0,53[a]		0,79[d]

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol; HOMA IR: modelo de avaliação da homeostase - resistência à insulina; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; VLDL-c: lipoproteína de muito baixa densidade-colesterol; TG: triglicerídeos.

Os valores são representados em média ± desvio padrão e (intervalo de confiança de 95%). * Diferenças entre tempos, por grupo, avaliadas por *Wilcoxon Signed Rank test*, a 5% de probabilidade. ** Diferenças entre grupos analisadas pelo teste *Mann-Whitney U* para comparações de grupos (Grupo simbiótico x Grupo placebo). Δ: delta (valor final - valor inicial). [a] Comparação dos momentos basal e final, por grupos; [b] Comparação dos momentos basais entre grupos; [c] Comparação dos momentos finais entre grupos; [d] Comparação dos Δ entre grupos.

4.5 Atividade física

Com relação ao nível de atividade física, observou-se que das onze voluntárias do GS no início da pesquisa, 9,09% (n=1) foram classificadas como muito ativas, 72,72% (n=8) ativas e 18,18 % (n=2) como insuficientemente ativas A (**Figura 3**). Após a intervenção, as mulheres deste grupo foram classificadas como 18,18% (n=2) muito ativas, 45,45% (n=5) ativas e 36,36% (n=4) insuficientemente ativas A. No GP havia 27,27% (n=3) mulheres muito ativas, 45,45% (n=5) ativas e 27,27% (n=3) insuficientemente ativa A no tempo inicial. Ao final do estudo 36,36% (n=4) eram muito ativas, 45,45% (n=5) ativas e 18,18% (n=2) classificadas como insuficientemente ativa A. As diferenças mais importantes revelam redução 27,27% (n=3) na população de mulheres ativas no GS.

A **Figura 3** mostra a classificação do nível de atividade das mulheres no tempo inicial e final do grupo simbiótico e placebo.

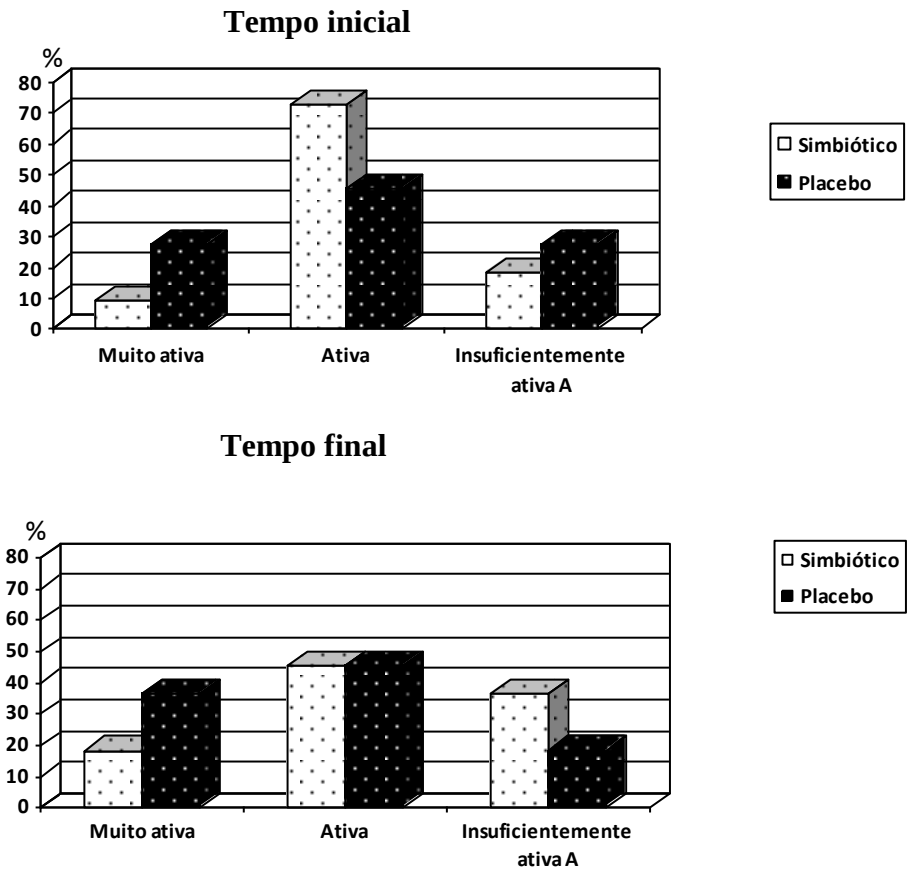


Figura 3. Classificação do nível de atividade, por grupo, no ínicio e no final do estudo.

4.6 Sintomas gastrointestinais, frequência de evacuações e consistência das fezes

Para análise dos sintomas gastrointestinais foi aplicada a escala Likert e realizado um escore de zero a vinte pontos dos sintomas avaliados (dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, flatulência e ruídos estomacais e intestinais) onde zero corresponde a nenhum sintoma e vinte todos os sintomas. Esse escore foi estabelecido pelo somatório da frequência dos sintomas.

O escore médio do tempo inicial foi de 6 ± 3,31 (média ± DP) no GS e de 4,18 ± 3,86 no GP. No tempo final o escore médio foi de 5,18 ± 2,63 no GS e de 4,18 ± 4,19 no GP. Não houve diferença ($p>0,05$) intra grupos e entre grupos, quando comparados os tempos iniciais e finais (**Tabela 10**). Apesar disso, algumas voluntárias do GS relataram flatulência no início da suplementação, sendo essa normalizada com o decorrer das semanas de intervenção.

Tabela 10. Escore médio para sintomas gastrointestinais, como base na escala Likert, no tempo inicial e ao final do estudo.

	Simbiótico (n=11)	**Placebo (n=11)**	***p*-valor**
Escore médio no tempo inicial	6,00 ± 3,31	4,18 ± 3,86	0,27
Escore médio no tempo final	5,18 ± 2,63	4,18 ± 4,19	0,40

Média ± desvio padrão. Comparação entre grupos analisadas pelo teste *Mann-Whitney U*.

No que tange o hábito intestinal, no GS 54,54% (n=6) das voluntárias relataram frequência diária no tempo basal e, ao final do estudo, este percentual elevou-se para 90,90% (n=10). No GP, a frequência diária foi relatada por 72,72% (n=8) e 90,90% (n=10) das voluntárias no início e final do estudo, respectivamente.

As características das fezes, avaliadas pela escala de Bristol, também refletem melhora do funcionamento intestinal ao longo do estudo, em ambos os grupos, tendo sido identificada por: 1) manutenção ou redução do percentual de fezes dos tipos 1 a 2, associados ao ressecamento do bolo fecal e dificuldade de eliminação; e 2) manutenção ou aumento dos percentuais de evacuações ideais, tipos 3 e 4. Excetua-se a este perfil, o aumento de voluntárias do GP, que ao final do estudo, referiram evacuações do tipo 6 (27,27%; n=3), associado à eliminação de peças fecais soltas e ausência de consistência (**Tabela 11**).

Tabela 11. Distribuição percentual do padrão de fezes, de acordo com a escala Bristol.

Padrão de fezes	Tempo	Simbiótico (n=11) %	Placebo (n=11) %
Tipo 1	Inicial	0 (n=0)	9,09 (n=1)
	Final	0 (n=0)	0 (n=0)
Tipo 2	Inicial	9,09 (n=1)	18,18 (n=2)
	Final	0 (n=0)	0 (n=0)
Tipo 3	Inicial	45,45 (n=5)	18,18 (n=2)
	Final	36,36 (n=4)	18,18 (n=2)
Tipo 4	Inicial	18,18 (n=2)	27,27 (n=3)
	Final	18,18 (n=2)	36,36 (n=4)
Tipo 5	Inicial	0 (n=0)	18,18 (n=2)
	Final	18,18 (n=2)	18,18 (n=2)
Tipo 6	Inicial	27,27 (n=3)	9,09 (n=1)
	Final	27,27 (n=3)	27,27 (n=3)
Tipo 7	Inicial	0 (n=0)	0 (n=0)
	Final	0 (n=0)	0 (n=0)

Tipo 1: caroços duros e separados, como nozes; tipo 2: sasicha moldada, mas granulosa; tipo 3: como uma salsicha, mas com fissuras em sua superfície; tipo 4: como uma salsicha ou serpente, suave e macia; tipo5: bolhas suaves com bordas nítidas; tipo 6: peças soltas com bordas em pedaços, um cocô sem consitência; tipo 7: aquosa, sem parte sólidas. Inteiramente líquida.
Heaton et al., 1992.

5. DISCUSSÃO

A redução no peso corporal e consequentemente no IMC ($p \leq 0,05$), observada no presente estudo, está associada à redução no consumo energético observado em ambos os tratamentos e não à suplementação fornecida.

A Diretriz Brasileira de Obesidade (2009) preconiza uma dieta hipocalórica equilibrada em macronutrientes, normolipídica (até 30% do VET), normoglicídica (55-60% do VET) e normoprotéica (15-20%). Ambos os grupos relataram consumir uma dieta dentro das distribuições estabelecidas de macronutrientes de acordo com o registro alimentar. Apesar da ingestão calórica ter sido dentro da recomendada o plano alimentar entregue contemplava melhor qualidade dos alimentos. Contudo, houve redução no VET ingerido pelas voluntárias acompanhado de uma dieta levemente hiperprotéica ao final do estudo. O papel da dieta hipocalórica na perda de peso é bastante descrito na literatura (ASTRUP, 1999; DIRETRIZ BRASILEIRA DE OBESIDADE, 2009).

Sabe-se que em indivíduos com excesso de peso e ou obesidade é comum acontecer o sub-relato mediante inquéritos alimentares em virtude da insatisfação corporal e da necessidade de ajuste social (AVELINO et al., 2014). Apesar do presente estudo não ter encontrado resultado positivo do consumo de simbiótico no peso corporal, alguns achados na literatura sustentam essa ideia em intervenções com prebiótico, probiótico ou sua associação.

Parnell e Reimer et al. (2009) e Pourghassem et al. (2013) encontraram redução no peso corporal e IMC quando voluntários consumiram 21 g/dia/12 semanas de oligofrutose e 10g/dia/8 semanas de inulina, respectivamente quando comparado ao grupo controle. Nota-se que a quantidade ingerida foi variável de acordo com o tipo de prebiótico.

Genta et al. (2009) estudando mulheres obesas com DM2, que consumiram 0,14 g de FOS/kg de peso/dia (aproximadamente 12,5g de FOS) durante 17 semanas, identificaram redução de peso corporal, IMC e aumento na saciedade. Apesar de utilizar o mesmo prebiótico, tanto a dose como o tempo de intervenção foram superiores ao do presente estudo.

Da mesma forma Kadooka et al. (2013), Sanchez et al. (2014) e Sharafdtinov et al. (2013) também encontraram redução nesses parâmetros após intervenção com probiótico. As cepas utilizadas nesses ensaios foram *Lactobacillus gasseri* SBT2055 10^6 e 10^7 UFC/dia/12 semanas, 1,62 x 10^8 UFC/dia/12 semanas de *Lactobacillus rhamnosus* e 1,5 x 10^{11}/UFC/dia/3 semanas de *Lactobacillus plantarum.*Vale ressaltar que os dois últimos estudos foram conduzidos em associação à dieta hipocalórica. Ademais, o suplemento fornecido no estudo de Sanchez et al. (2014) também fornecia 300 mg de inulina e oligofrutose.

Os estudos com probióticos, supracitados, mostram que os ensaios clínicos diferem com relação à espécie de *Lactobacillus spp*. utilizada, bem como o tempo de intervenção e a quantidade. A ANVISA (2008) preconiza a ingestão de 10^8 e 10^9 UFC por suplemento de probiótico o que permitiu nortear a quantidade de 10^9 UFC de *Bifidobacterium lactis* fornecida nessa investigação.

Sabe-se que a ingestão energética pode ser um viés nos dados de redução de peso, MG e IMC. Nem todos os ensaios avaliaram a ingestão alimentar dos voluntários (GENTA et al., 2009; KADOOKA et al., 2013; SHARAFEDTINOV et al., 2013) o que pode ter contribuído para um resultado menos fidedigno. Dentre os que avaliaram, Parnell e Reimer et al. (2009) observaram aumento de PYY e redução de grelina contribuindo para a redução do consumo energético concomitante à perda de peso, papel atribuído à fermentação dos prebióticos. No presente estudo a redução do peso se deu em virtude da dieta hipocalórica e alteração do consumo por parte das voluntárias, não tendo sido dosadas as concentrações de hormônios anorexígenos.

Peña et al. (2014) e Bomhof et al. (2014) avaliaram os efeitos de *Bifibidobacterium lactis* como probiótico e sua associação com prebiótico sob o peso, gordura corporal e variáveis metabólicas. De acordo com Bomhof et al. (2014) a utilização de simbiótico poderia ser mais vantajosa em relação ao consumo de prebiótico e probiótico isolados. Entretanto, Bomhof et al. (2014), em investigação acerca dessa hipóteses, não encontraram este achado. Neste estudo, o consumo de oligofrutose teve efeitos superiores na redução de adiposidade, modulação da microbiota e melhora da glicemia, quando comparado ao consumo de probiótico e simbiótico. O estudo foi experimental com *Bifidobacterium lactis* e oligofrutose, porém, mais uma vez, a quantidade de prebiótico foi elevada (10% do peso corporal dos animais), o que indica inviabilidade em extrapolar esses resultados para humanos.

O consumo de *Bifidobacterium lactis* Bb-12, em associação à oligofrutose, 8 g/dia durante seis semanas, também não promoveu redução no peso corporal de indivíduos obesos (PEÑA et al., 2014).

No grupo simbiótico houve redução, intra grupo, de MG e PC ($p \leq 0,05$) após a suplementação. Em consonância com os achados do presente estudo, *Lactobacillus gasseri* SBT2055, em leite fermentado, foi documentado por promover redução de gordura corporal e PC em ensaios tanto em indivíduos com excesso de peso quanto naqueles com PC elevados (KADOOKA et al. 2010; KADOOKA et al., 2013). A redução do compartimento adiposo visceral está associada a reduções em complicações metabólicas (FOX et al., 2007). A

sugestão é que essas bactérias possam ter modulado de maneira benéfica o intestino e, com isso, dificultado à absorção de gordura.

Stenman et al. (2014) observaram que a cepa *Bifidobacterium lactis* B420 reduziu o ganho de gordura, peso corporal e LPS plasmático em animais com obesidade induzida por dieta HF comparado aos seus controles. Os autores sugerem que os achados possam estar associados à melhora da permeabilidade intestinal.

Tem-se que a endotoxemia metabólica proveniente dos LPS está associada ao desenvolvimento da obesidade e da resistência à insulina (CANI et al., 2007a). A passagem desses fragmentos é possível em virtude do aumento da permeabilidade intestinal relacionada à menor expressão de proteínas de junção ocludentes. Ademais, os LPS parecem desencadear a proliferação de pré-adipócitos como demonstrado *in vitro* por Luche et al. (2013).

Como descrito anteriormente, a utilização de prebióticos é benéfica por melhorar a integridade da membrana intestinal pela maior secreção de GLP-2 e, por conseguinte, reduzir a passagem de LPS (CANI et al., 2009 b). No entanto, o presente estudo não avaliou as concentrações plasmáticas de LPS e a expressão de ZO-1 e ocludina.

No que se refere à pressão arterial sistólica e diastólica, Eslamparast et al. (2014) e Peña et al. (2014) também não encontraram redução após consumo de simbiótico, em conformidade ao observado no presente ensaio. Poucos trabalhos avaliam a PA no contexto de intervenções que modulem a microbiota intestinal.

Meta-análise reunindo nove estudos com probióticos concluiu que a redução na pressão arterial é maior quando os indivíduos tratados possuem alteração nessa variável, mediante a utilização de doses maiores ou iguais a 10^{11} UFC e com duração da intervenção de pelo menos 8 semanas. Além disso, sugere que a utilização de várias cepas tem efeito superior, na pressão arterial, àqueles ensaios onde apenas uma cepa de bactéria é utilizada (KHALESI et al., 2014).

Acredita-se que os valores de PAS e PAD dentro da normalidade associados à dose de 10^9 UFC não tenham sido suficientes para resultados pressóricos satisfatórios a favor do consumo de simbiótico. Entretanto, destaca-se que o grupo simbiótico teve uma redução nos valores da PAS (-7,27 mmHg) de importância clínica comparado ao tempo basal o que em alguns casos pode reclassificar um indivíduo dependendo dos seus valores pressóricos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Não houve redução nos parâmetros lipídicos avaliados ($p>0,05$), embora esta não fosse uma expectativa do estudo em função das características bioquímicas das voluntárias, em função da adequação dos valores médios ao ínicio do estudo. Peña et al. (2014) também

não encontraram diferenças no HDL-c, LDL-c e TG em indivíduos de ambos os sexos obesos após consumo da mesma bactéria e prebiótico (*Bifidobacterium lactis* (10^{10} UFC) + 8g oligofrutose). Asemi et al. (2014) também não encontraram alteração no perfil lipídico em homens e mulheres com DM2 em um estudo *crossover* onde os voluntários receberam sachês contendo *Lactobacillus sporogenes* (27 x 10^7 UFC) e 1,08 g inulina durante 6 semanas.

Contrariamente aos resultados apresentados, Shakeri et al. (2014) encontraram redução no TG e aumento no HDL-c em voluntários com DM2 após consumo de pão simbiótico contendo *Lactobacillus sporogenes* (1× 10^8 UFC/g) e 0,07 g de inulina/g de pão, sendo a ingestão diária deste de 120 g de pão, por oito semanas. Destaca-se que os valores de TG dos voluntários deste estudo eram superiores aos apresentados na presente investigação.

Em mulheres com excesso de peso e hiperlipidemia mista, a ingestão de 200 mL de shake simbiótico (8 x 10^8 UFC/mL *Lactobacillus acidophillus*, 8 x 10^8 UFC/mL *Bifidobacterium bifidum* e 2 g FOS) por 4 semanas promoveu redução no CT e TG (MOROTI et al., 2012).

Ooi et al. (2010), avaliando homens e mulheres com hipercolesterolemia, também evidenciaram redução em CT e LDL-c após consumo de quatro cápsulas diárias contendo *Lactobacillus gasseri* 10^9 UFC e 0,20 g de inulina/ cápsula durante 12 semanas. Os voluntários foram orientados a manter a ingestão alimentar habitual. Os autores não observaram alteração na ingestão calórica entre os grupos tanto na semana basal quanto na décima segunda semana.

Com exceção do estudo conduzido por Ooi et al. (2010), os ensaios de Shakeri et al. (2014) e Moroti et al. (2012) não avaliaram o consumo dietético antes e após a suplementação o que limita suas conclusões uma vez que alterações dietéticas isoladamente interferem no perfil lipídico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Assim como Peña et al. (2014) e Asemi et al. (2014) esta pesquisa não avaliou indivíduos com alterações no perfil lipêmico, o que pode ter contribuído para a ausência de alterações positivas na lipemia, diferentemente de Ooi et al. (2010), Moroti et al. (2012) e Shakeri et al. (2014). Desta forma, parece que a utilização de simbiótico objetivando melhoras no lipidograma parece estar atrelada à população que apresente alguma alteração lipêmica.

Algumas meta-análises têm sido conduzidas a fim de avaliar os benefícios de probióticos, prebióticos e simbióticos sobre os parâmetros lipídicos. Beserra et al. (2015) em sua pesquisa com artigos publicados sobre o impacto dos simbióticos sobre a lipemia não encontraram resultado a favor desta intervenção sobre o CT, LDL-c, HDL-c. Porém, a ingestão de probiótico já foi associada à redução de LDL-c em indivíduos com e sem

alteração na lipoproteína, em meta-análise (GUO et al., 2011). Kellow; Coughlan; Reid (2014) não verificaram efeito positivo do consumo de prebióticos sobre a trigliceridemia.

Alguns ensaios conduzidos isoladamente com probióticos ou prebióticos apontam benefícios desses sobre parâmetros lipídicos (BALCÁZAR-MUÑOZ et al., 2003; GENTA et al., 2009; ATAÍDE-JAFARI et al., 2009; EJTAHED et al., 2011). Destaca-se que nesses estudos os indivíduos possuíam alguma alteração laboratorial nos marcadores lipêmicos o que diverge dos dados apresentados, como já mencionados.

No que diz respeito ao controle glicêmico, o presente ensaio não encontrou redução na glicemiade jejum, insulina de jejum e HOMA-IR ($p>0,05$). Ambos os grupos apresentavam hiperinsulinemia (PONTES et al., 2012) e HOMA-IR elevados (HOMA-IR >2,71) (GELONEZE et al., 2006).

Shakeri et al. (2014) e Asemi et al. (2014) também não encontraram efeito positivo sobre a glicemia de jejum após utilização de *Lactobacillus sporogenes* (1×10^8 UFC/g) e 0,07 g de inulina/g de pão e *Lactobacillus sporogenes* (1×10^7 UFC) com 0,04 g inulina, respectivamente. Esses resultados coadnuam com os obtidos na presente pesquisa.

Shake com *Lactobacillus acidophillus, Bifidobacterium bifidum* e 2 g FOS quando consumidos por mulheres, brasileiras, com DM2 e hiperlipidemia desencadeou redução na glicemia de jejum (MOROTI et al., 2012). Assim como estudo conduzido por Eslamparast et al. (2014) que também encontrou redução na glicemia de jejum com *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum e Lactobacillus bulgaricus* (2×10^8 UFC) e 250 mg de FOS/dia associado à dieta e atividade física.

Todavia, o ensaio de Eslamparast et al. (2014) associou a suplementação de simbiótico à trinta minutos de atividade física de alta intensidade, de três a quatro vezes por semana. É descrito que a prática de exercícios permite melhora da tolerância à glicose pela maior translocação de proteína facilitadora do transporte de glicose 4 (GLUT4) expressa em músculo esquelético, cardíaco e tecido adiposo (PAULI et al., 2009).

Dehghan et al. (2014) evidenciou redução plasmática de glicemia de jejum e hemoglobina glicada após a suplementação de 10 g/dia de oligofrutose enriquecida com inulina por 8 semanas em voluntários com DM2. Os estudos supramencionados de Moroti et al.(2012), Eslamparast et al., (2014) e Dehghan et al. (2014) foram relizados em população com alteração na glicemia o que distingue-se desta investigação.

Segundo Beserra et al. (2015), o uso de simbiótico resulta em redução da insulinemia de jejum, mas não altera a glicemia de jejum. Entretanto, esta meta-análise foi conduzida com

apenas dois ensaios clínicos randomizados, sendo esses o de Malaguarnera et al. (2012) e Eslamparast et al. (2014) em indivíduos com excesso de peso e obesidade. Assim, mais ensaios clínicos similares são necessários para consolidação desta hipótese.

Indivíduos com DM parecem ser beneficiados pelo consumo de probióticos, uma vez que possuem valores de glicemia alterada. Meta-análise incluindo estudos com probióticos no controle glicêmico observou que a glicemia de jejum apresentava-se reduzida nos indivíduos com DM e apenas tinha tendência à redução nos indivíduos sem a doença (RUAN et al., 2015).

A utilização de mistura de várias estirpes parece ser mais eficaz em modular a microbiota quando comparado às suas espécies individuais como evidenciado por Chapman et al. (2011) que observaram melhor resposta do mix de cepas (75% dos estudos avaliados) em diversos estados patológicos, em uma revisão. Todavia, se esses efeitos são devido à interação sinérgica das cepas ou decorrente da dose utilizada ainda não estão claros.

O papel dos prebióticos e probióticos na redução da glicemia e da RI se devem em virtude do papel imunomodulador desses suplemementos e partem da premissa de que sua utilização permite melhoras na integridade da mucosa intestinal levando a redução da inflamação de baixo grau o que culmina na redução da RI e nos valores de glicemia (CANI et al., 2007a; CANI et al., 2009a).

A redução do estresse oxidativo mediante melhora do perfil antioxidante também tem sido porposta para o papel de probióticos e prebióticos na redução da glicemia como observado nos ensaios de Asemi et al. (2013) e Pourghassem et al. (2013), respectivamente, em indivíduos com DM2.

Cani et al. (2007b) encontraram aumento do gênero *Bifidobacterium spp*. associado à redução de marcadores inflamatórios e insulina com melhora na tolerância à glicose em camundongos que receberam dieta HF e suplementação com oligofrutose. Apesar disso, não foram avaliados marcadores inflamatórios no presente estudo.

O aumento na secreção de GLP-1 também está associado à melhora na sensibiliade à insulina. Chen et al. (2012) observaram aumento tanto da secreção desse hormônio quanto do peso pancreático de ratos Wistar suplementados com 5 x 10^8 UFC de *Bifidobacterium adolescentis/* 12 semanas.

Em humanos, a suplementação com probiótico (ANDREASEN et al., 2010; EJTAHED et al., 2012), prebiótico (POURGHASSEM et al., 2013; DEHGHAN et al., 2014) e simbiótico (MOROTI et al., 2012; ASEMI et al., 2014) desencadeia respostas positivas seja

na melhora da resposta à ação da insulina ou na glicemia em indivíduos com alterações laboratorias existentes.

Pesquisa similar que utilizou os mesmos componentes do simbiótico do presente estudo (PEÑA et al., 2014), em voluntários obesos, também não encontrou benefícios nos parâmetros avaliados, mesmo com os indivíduos apresentando alteração na glicemia. Isso pode sugerir que apenas esta cepa em associação com o prebiótico pode não ter sido suficiente para promover as modificações esperadas.

A heterogeneidade das cepas nos ensaios bem como a quantidade de probiótico e prebiótico utilizados geram fatores de confudimento e contribuem para os distintos resultados encontrados nos diferentes parâmetros metabólicos. Por se tratar de um assunto recente são necessários mais estudos investigativos que utilizem cepas isoladas, seguidas de suas associações permitindo resultados mais fidedignos associados à análise da microbiota e à avaliação dietética.

Mesmo com a orientação para manutenção do padrão de atividades físicas ao longo do estudo, o nível deste foi reduzido no grupo simbiótico e aumentado no grupo controle ao final da intervenção. Este dado pode ter mascarado possíveis resultados superiores do grupo suplementado. Sabe-se que a prática de atividade física e a dieta hipocalórica são bem documentadas como tratamento na perda de peso (MA et al., 2015; BRAY et al., 2016).

Foi observado impacto superior na evacuação diária das voluntárias suplementadas com simbiótico de 54,54 % (n=6) para 90,90 (n=9). O padrão das evacuações, avaliado pela aparência e consistência das fezes por meio da aplicação da escala Bristol, demonstrou melhoras em ambos os grupos, sendo associadas às orientações quanto à dieta e à ingestão hídrica, fornecidas em cada consulta.

Waitzberg et al. (2013), em pesquisa com brasileiras, encontrou aumento na frequência e consistência das evacuações de mulheres constipadas após consumo de simbiótico comercial (LACTOFOS®) contendo 10^9 UFC de *Lactobacillus paracasei* (LPC-37), *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (NCFM) e *Bifidobacterium lactis* (HN019) e 6 g de FOS. Alguns metabólitos, como AGCC, produzidos pelas bactérias intestinais conferem saúde ao intestino e atuam estimulando a atividade motora do cólon o que culmina na melhora do hábito intestinal (YAJIMA, 1985;GRIDER; PILAND, et al., 2007; FATEH et al., 2011).

Não houve diferença entre os grupos após análise da escala Likert dos sintomas gastrointestinais ($p>0,05$). Apesar disso, algumas voluntárias do grupo simbiótico relataram flatulência no início da suplementação com melhoras durante as semanas de intervenção.

Estudos de Parnell e Reimer (2009) e Dewulf et al. (2014) com prebióticos relatam episódios de flatulência, todavia a ingestão diária de prebióticos 21g de oligofrutose e 16 g de inulina e oligorutose (50:50), respectivamente, foi superior a da presente investigação.

A intervenção com *Lactobacillus sporogenes* 9 x 10^7 UFC e 0,36 g/dia de inulina, empregada no estudo de Asemi et al. (2014), não provocou nenhum efeito adverso. Similarmente, neste ensaio, não houve relato de efeitos adversos associados à ingestão de *Bifidobacterium lactis* (1x10^9 UFC) e 5 g de FOS.

Apesar do n amostral ter sido reduzido (n=11) há estudo na literatura com n menor (n=10) que encontrou resultado positivo com a adminstração de simbiótico.

No presente estudo não foram dosadas as concentrações de LPS plasmático, parâmetro utilizados em estudos semelhantes para avaliar a endotoxemia metabólica, que se correlaciona com a permeabilidade da mucosa intestinal. Também não foram avaliados os hormônios sacietogênicos, PYY e GLP-1, que são modulados pela microbiota.

A análise da microbiota antes e após a intervenção com simbiótico poderia mostrar seus efeitos sobre a comunidade de enterobactérias e evidenciar o impacto isolado da dieta hipocalórica sobre a microbiota intestinal.

Este foi o primeiro estudo a utilizar exclusivamente a cepa *Bifidobacterium lactis* (1x10^9 UFC) em associação com FOS (5 g) em mulheres com obesidade, em tratamento dietético hipocalórico. Apesar do pioneirismo do estudo, as características da população, a saber, ausência de alterações lipêmicas e glicêmicas, podem ter dificultado a percepção do impacto da intervenção sobre parâmetros metabólicos, como glicemia, colesterolemia e trigliceridemia.

Acrescenta-se que essa investigação seguiu os critérios de ensaios clínicos com relação a randomização, grupo placebo e cegamento. Ademais, a condução da pesquisa foi realizada de maneira a limitar possíveis viéses, uma vez que buscou controlar, antes e após a intervenção, o consumo dietético, o nível de atividade fisica e a avaliação dos sintomas gastrointestinais.

6. CONCLUSÃO

O consumo do simbiótico contendo *Bifidobacterium lactis* (10^9 UFC) e FOS (5 g) diariamente, por mulheres obesas, durante oito semanas, não promoveu redução no peso e alterações nas variáveis associadas à obesidade, comparado à intervenção placebo. Os efeitos sobre peso corporal e IMC observados no estudo foram semelhantes em ambos os grupos, e atribuídos à intervenção dietética. Entretanto, o grupo suplementado teve redução do percentual de massa gorda e do perímetro da cintura em comparação com o tempo basal e melhora na frequência de evacuação comparado ao grupo placebo.

A literatura é escassa considerando os ensaios clínicos com simbióticos, duplo-cegos, randomizados e placebo controlados, sobretudo, com a utilização de cepas probióticas isoladas. Mais estudos são necessários a fim de avaliar o impacto da intervenção simbiótica sobre a modulação da microbiota intestinal e saúde metabólica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) 2008. **Alegações de propriedade funcional aprovadas**. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm.> Acesso em: 21/07/2014.

AGRAWAL, A. et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. **Aliment Pharmacol Ther,** v. 29, n. 1, p. 104-114, jan. 2009.

AMAR, J. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. **EMBO Mol Med,** v. 3, n. 9, p. 559-572, set. 2011.

ANDREASEN, A. S. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. **Br J Nutr,** v. 104, n. 12, p. 1831-1838, dez. 2010.

ANGELAKIS, E. et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. **Future Microbiol,** v. 7, n. 1, p. 91-109, jan. 2012.

ARUMUGAM, M. et al. Addendum: Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature,** v.473 p.174-180, maio 2011.

ASEMI, Z. et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. **Ann Nutr Metab,** v. 63, n. 1-2, p. 1-9, jul. 2013.

ASEMI, Z. et al. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. **Clin Nutr**, v. 33, n. 2, p. 198-203, abr. 2014.

ASTRUP, A. Macronutrient balances and obesity: the role of diet and physical activity. **Public Health Nutr,** v. 2, n. 3a, p. 341-7, set. 1999.

ATAÍDE-JAFARI, A. et al. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. **Ann Nutr Metab,** v. 54, n. 1, p. 22-27, fev.2009.

AVELINO, G. F. et al. Sub-Relato da ingestão energética e fatores associados em estudo de populacional de base. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 663-66, mar. 2014.

BÄCKHED, F. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science,** v. 307, n. 5717, p. 1915-1920, mar. 2005.

BÄCKHED, F. et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **Proc Natl Acad Sci U S A,** v. 104, n. 3, p. 979-984, jan. 2007.

BÄCKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proc Natl Acad Sci U S A,** v. 101, n. 44, p. 15718-15723, nov. 2004.

BALCÁZAR-MUÑOZ, B. R., MARTÍNEZ-ABUNDIS, E., GONZÁLEZ-ORTIZ M. Efecto de la administración oral de inulina sobre el perfil de lípidos y la sensibilidad a la insulina em indivíduos com obesidad y dislipidemia. **Rev Méd Chile,** v. 131, n. 6, p.597-604, jun. 2003.

BERNARDEAU, M. et al. Safety assessment of dairy microorganisms: the *Lactobacillus genus*. **Int J Food Microbiol,** v. 126, n. 3, p. 278-285, set. 2008.

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

BOMHOF, M. R. et al. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. **Obesity (Silver Spring),** v. 22, n. 3, p. 763-771, mar. 2014.

BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil.** 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999**. Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos**. 1999

BRAY, G. A. et al. Management of obesity. **The Lancet**, 2016. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3> Acesso em: 17/02/2016.

CANI, P. D. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. **Gut,** v. 58, n. 8, p.1091−1103, fev. 2009a.

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, jun. 2008.

CANI, P. D. et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. **Am J Clin Nutr,** v. 90, n. 5, p. 1236-1243, nov. 2009b.

CANI, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes,** v. 56, n. 7, p. 1761-1772, jul. 2007a.

CANI, P. D. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. **Diabetologia,** v. 50, n. 11, p. 2374-2383, nov. 2007b.

CAPRILES, V. D.; ARÊAS, J. A. G. Frutanos do tipo inulina e aumento da absorção de cálcio: uma revisão sistemática. **Rev Nutr,** v. 25, n. 1, jan./fev. 2012.

CARMINA, E.; LOBO, R. A. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril,** v. 82, n. 3, p. 661-665, set. 2004.

CHANDRA, A. et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 64, n. 10, p. 997-1002, set. 2014.

CHAPMAN, C. M.; GIBSON, G. R.; ROWLAND, I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? **Eur J Nutr,** v. 50, n. 1, p. 1-17, fev. 2011.

CHEN, J. et al. *Bifidobacterium adolescentis* supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. **Br J Nutr,** v. 107, n. 10, p. 1429-1434, maio 2012.

CLEMENTE-POSTIGO, M. et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. **J Lipid Res,** v. 53, n. 5, p. 973-978, maio 2012.

CONTERNO, L. et al. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? **Genes Nutr,** v. 6, n. 3, p. 241-260, ago.2011.

COUTINHO, W. Consenso Latino-Americano de obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 21-67, fev. 1999**.**

DA SILVA, S. T.; DOS SANTOS, C. A.; BRESSAN, J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. **Nutr Hosp,** v. 28, n. 4, p. 1039-1048, jul./ago. 2013.

DE MORAES, A. C. et al. Intestinal microbiota and cardiometabolic risk: mechanisms and diet modulation. **Arq Bras Endocrinol Metabol,** v. 58, n. 4, p. 317-327, jun. 2014.

DEHGHAN, P.; et al. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. **Nutrition,** v. 30, n. 4, p. 418-423, abr. 2014.

DELZENNE, N. M. et al. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. **Br J Nutr,** v. 93, p. 1571-1561, abr. 2005.

DELZENNE, N. M.; NEYRINCK, A. M.; CANI, P. D. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. **Microb Cell Fact,** v. 11, p. 2-11, ago. 2011.

DEWULF, E. M. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. **Gut,** v. 62, n. 8, p. 1112-1121, ago. 2013.

DIETPRO 5i. **Tecnologia para nutrição**. versão 5i. [CD-ROM] Viçosa: A.S. Sistemas; 2008.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE. **Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica.** 3ª edição, São Paulo, 2009.

DORIA, E. et al. Evaluation of a phyto-supplement efficacy as adjuvant in reducing body weight and fat mass in overweight women. **Curr Top Nutraceut R**., v. 11, p. 21-28, mar. 2013.

EJTAHED, H. S. et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. **J Dairy Sci,** v. 94, n. 7, p. 3288-3294, jul. 2011.

EJTAHED, H. S. et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. **Nutrition,** v. 28, n. 5, p. 539-543, maio 2012.

EREJUWA, O. O.; SULAIMAN, S. A.; AB WAHAB, M. S. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. **Int J Mol Sci,** v. 15, n. 3, p. 4158-4188, mar. 2014.

ESCOSTEGUY, C. C. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. **Arq Bras Cardiol,** v.72, n.2, jan. 1999.

ESLAMPARAST, T. et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Br J Nutr,** v. 112, n. 3, p. 438-445, ago. 2014.

FAO/WHO. **Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases.** Report of a join. WHO-FAO Expert Consultation, Geneva; 2003.

FATEH, R. et al. Synbiotic preparation in men suffering from functional constipation: a randomised controlled trial. **Swiss Med Wkly,** v. 141, p. 1-7, jul. 2011.

FILHO, F. F. R. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação**. Arq Bras Endocrinol Metab,** v.50, n. 2, p.230-238, abr. 2006.

FONTANIVE, R. S; DE PAULA, T. P; PERES, W. A. F. Inquéritos dietéticos. In: DUARTE, A.C; CASTELLANI, F.R. **Semiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel Books, p.59-78, 2002.

FOX, C. S. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 116, n. 1, p. 39-48, jul. 2007.

FRANCISCHI, R. P. P. et al. Obesidade: Atualização Sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Rev. Nutr**, Campinas, v. 13, n. 1, p. 17-28, jan./abr. 2000.

FRANK D. N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. **Proc Natl Acad Sci,** v. 104, n. 34, 13780–13785, ago. 2007.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem,** v. 18, n. 6, p. 499-502, jun. 1972.

GABRIELY, I.; BARZILAI, N. Surgical removal of visceral adipose tissue: effects on insulin action. **Curr Diab Rep**, v. 3, n. 3, p. 201-206, jun. 2003.

GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixtured population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. In: (Ed.). **Diabetes Res Clin Pract (Ireland)**, v.72, p. 219-220, 2006.

GENTA, S. et al. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. **Clin Nutr,** v. 28, n. 2, p. 182-187, abr. 2009.

GIBSON, G. R.; FULLER, R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. **J Nutr,** v. 130, n. 2, p. 391-395, fev. 2000.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **J Nutr,** v. 125, n. 6, p. 1401-1412, jun. 1995.

GIORGINO, F.; LAVIOLA, L.; ERIKSSON, J. W. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. **Acta Physiol Scand**, v. 183, n. 1, p. 13-30, jan. 2005.

GRIDER, J. R.; PILAND, B. E. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 292, n. 1, p. 429-437, jan. 2007.

GUO, Z. et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Nutr Metab Cardiovasc Dis,** v. 21, n. 11, p. 844-850, nov. 2011.

GUYONNET, D. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. **Aliment Pharmacol Ther,** v. 26, n. 3, p. 475-486, ago. 2007.

GUYONNET, D. et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomised, double-blind, parallel, controlled study. **Br J Nutr,** v. 102, n. 11, p. 1654-1662, dez. 2009.

HAMAD, E. M. et al. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. **Br J Nutr**, v.101, p.716–724, mar. 2009.

HEATON, K. W. et al. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. **Gut**, v.33, n.6, p. 818-824, jun. 1992.

HERRERA-COVARRUBIAS, D. et al . Obesity as a risk factor in the development of cancer. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**, v. 32, n. 4, p. 766-776, out./dez. 2015.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 84, supl. 1, p. 3-28, 2005.

JUNG, S. P. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on Overweight and Obese Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. **Korean J Fam Med,** v. 34, n. 2, p. 80-89, mar. 2013.

KADOOKA, Y. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. **Br J Nutr,** v. 110, n. 9, p. 1696-1703, nov. 2013.

KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri SBT2055*) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **Eur J Clin Nutr,** v. 64, n. 6, p. 636-643, jun. 2010.

KAHN, B. B. et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. **Cell Metab,** v. 1, n. 1, p. 15-25, jan. 2005.

KALLIOMAKI, M. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. **Am J Clin Nutr,** v. 87, n. 3, p. 534-538, mar. 2008.

KELISHADI, R. et al. A randomized triple-masked controlled trial on the effects of synbiotics on inflammation markers in overweight children. **J Pediatr (Rio J),** v. 90, n. 2, p. 161-168, mar./abr. 2014.

KELLOW, N. J.; COUGHLAN, M. T.; REID, C. M. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. **Br J Nutr,** v. 111, n. 7, p. 1147-1161, abr. 2014.

KELLY, T. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int J Obes**, v. 32, n. 9, p. 1431-1437, set. 2008.

KERSTEN, S. et al. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. **J Biol Chem,** v. 275, n. 37, p. 28488-28493, set. 2000.

KHALESI, S. et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. **Hypertension,** v. 64, n. 4, p. 897-903, jul. 2014.

KIMURA, I. et al. The SCFA Receptor GPR43 and Energy Metabolism. **Front Endocrinol**, v. 5, p. 85, jun. 2014.

KLAVER, F. A.; VAN DER MEER, R. The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacilli* and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt-deconjugating activity. **Appl Environ Microbiol,** v. 59, n. 4, p. 1120-1124, abr. 1993.

KOLA, B. Role of AMP-activated protein kinase in the control of appetite. **J Neuroendocrinol,** v. 20, n. 7, p. 942-951, jul. 2008.

KOLIDA, S.; GIBSON, G. R. Synbiotics in health and disease. **Annu Rev Food Sci Technol,** v. 2, p. 373-393, 2011.

KOLIDA, S.; MEYER, D.; GIBSON, G. R. A double-blind placebo-controlled study to establish the bifidogenic dose of inulin in healthy humans. **Eur J Clin Nutr,** v. 61, n. 10, p. 1189-1195, out. 2007.

KONDO, S. et al. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. **Biosci Biotechnol Biochem,** v. 74, n. 8, p. 1656-1661, ago. 2010.

KOOTTE, R. S. et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obes Metab,** v. 14, n. 2, p. 112-120, fev. 2012.

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

KRAJMALNIK-BROWN, R. et al. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. **Nutr Clin Pract**, v. 27, n. 2, p. 201-14, abr. 2012.

KREYMANN, K. G. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. **Clin Nutr,** v.25, n. 2, p.210-223, abr. 2006.

LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature,** v. 444, n. 7122, p. 1022-1023, dez. 2006.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proc Natl Acad Sci U S A,** v. 102, n. 31, p. 11070-11075, ago. 2005.

LIDA, T. et al. Acute D-psicose administration decreases the glycemic responses to an oral maltodextrin tolerance test in normal adults. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo),** v. 54, n. 6, p. 511-514, dez. 2008.

LOTT, J. A.; TURNER, K. Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. **Clin Chem,** v. 21, n. 12, p. 1754-1760, nov. 1975.

LUCHE, E. et al. Metabolic endotoxemia directly increases the proliferation of adipocyte precursors at the onset of metabolic diseases through a CD14-dependent mechanism. **Mol Metab,** v. 2, n. 3, p. 281-291, jul. 2013.

LUKASKI, H. C. et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. **Am J Clin Nutr,** v. 41, n. 4, p. 810-817, abr. 1985.

MA, J. et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. **Ann Am Thorac Soc,** v. 12, n. 1, p. 1-11, jan. 2015.

MALAGUARNERA, M. et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. **Dig Dis Sci,** v. 57, n. 2, p. 545-553, fev. 2012.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validação e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade física & saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia,** v. 28, n. 7, p. 412-419, jul. 1985.

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

MIELE, L. et al. Impact of gut microbiota on obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. **Curr Cardiol Rep**, v. 17, n. 12, p. 2-7, dez. 2015.

MILLION, M. et al. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. **Microb Pathog**, v.53, n.2, p.100-108, ago. 2012b.

MILLION, M. et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. **Int J Obes (Lond),** v. 36, n. 6, p. 817-825, jun. 2012a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2008**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

MORAIS, M. B.; JACOB, C. M. A. O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica. J. Pedia., v. 82, n. 5, p. 189-197, nov. 2006.

MORELLI, L. et al. Assessment of a new synbiotic preparation in healthy volunteers: survival, persistence of probiotic strains and its effect on the indigenous flora. **Nutr J,** v. 2, p. 1-6, out. 2003.

MORENO-INDIAS, I. et al. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Front Microbiol,** v. 5, p. 1-10, abr. 2014.

MOROTI, C. et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. **Lipids Health Dis,** v. 11, p.1-8, fev. 2012.

MUCCIOLI, G. G. et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. **Mol Syst Biol,** v. 6, n. 1, p. 392, jul. 2010.

MURPHY, E. F. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. **Gut,** v. 59, n. 12, p. 1635-1642, dez. 2010.

OOI, L. G. et al. *Lactobacillus gasseri* [corrected] CHO-220 and inulin reduced plasma total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol via alteration of lipid transporters. **J Dairy Sci,** v. 93, n. 11, p. 5048-5058, nov. 2010.

PANDEY, K. R.; NAIK, S. R.; VAKIL, B. V. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. **J Food Sci Technol,** v. 52, n. 12, p. 7577-7587, jul. 2015.

PANWAR, H. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes – prospects and perspectives. **Diabetes Metab Res Rev**,v. 29, p.103-112, fev. 2013.

PAREKH, P. J. et al. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. **Front Endocrinol (Lausanne),** v. 5, p. 1-7, abr. 2014.

PARK, S.; BAE, J. H. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Res**, v. 35, n. 7, p. 566-575, jul. 2015.

PARNELL, J. A.; REIMER, R. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. **Am J Clin Nutr,** v. 89, n. 6, p. 1751–1759, jun. 2009.

PAULI, J. R. et al. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 399-408, jun. 2009.

PEÑA, F. et al. Effect of the Synbiotic (*B. animalis* spp. *lactis* Bb12 + Oligofructose) in Obese Subjects. A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 2, n. 8, 491-498, ago. 2014.

PEREIRA, D. I.; GIBSON, G. R. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. **Crit Rev Biochem Mol Biol,** v. 37, n. 4, p. 259-2581, 2002.

PIRES, A. et al. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular changes in a group of obese children. **Arq Bras Cardiol**, v. 104, n. 4, p. 266-273, abr. 2015.

PONTES, A. G. et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas. **Rev Bras Ginecol Obstet,** n. 34, v. 2, p. 74-79, 2012.

POURGHASSEM, B. et al. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. **Diabetes Metab J,** v. 37, n. 2, p. 140-148, abr. 2013.

QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature,** v. 464, p. 59-65, mar. 2010.

RICHMOND, W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. **Clin Chem,** v. 19, n. 12, p. 1350-1356, dez.1973.

ROBERFROID, M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **Br J Nutr,** v. 104, p. 1-63, ago. 2010.

ROSENFELDT, V. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalised with acute diarrhea. **Pediatr Infect Dis J**, v.21, n. 5, p.411–416, maio 2002.

RUAN, Y. et al. Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. **PLoS One**, v. 10, n. 7, p. 1-15, jul. 2015.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: O Estado da Arte. **Rev Bras Cienc Farm**, v. 42, n. 1, p. 1-16, jan./mar. 2006.

SAMUEL, B. S. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. **Proc Natl Acad Sci** U S A, v. 105, n. 43, p. 16767-16772, out. 2008.

SANCHEZ, M. et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. **Br J Nutr**, v. 111, n. 8, p. 1507-1519, abr. 2014.

SANCHEZ, M.; PANAHI, S.; TREMBLAY, A. Childhood obesity: a role for gut microbiota? **Int J Environ Res Public Health,** v. 12, n. 1, p. 162-75, jan. 2015.

SCHWIERTZ, A. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. **Obesity (Silver Spring),** v. 18, n. 1, p. 190-195, jan. 2010.

SERINO, M. et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. **Curr Cardiol Rep**, v. 16, n. 11, p. 1-7, nov. 2014.

SHAKERI, H. et al. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes. **Lipids**, v. 49, n. 7, p. 695-701, jul. 2014.

SHARAFEDTINOV, K. K. et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients--a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. **Nutr J,** v. 12, p. 138, out. 2013.

SIVIERI, K. et al. Prebiotic effect of fructooligosaccharide in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME(R) model). **J Med Food,** v. 17, n. 8, p. 894-901, ago. 2014.

SLAVIN, J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1417-1435, abr. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol,** v.95, n.1, p.1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA.V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol,** 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013/2014**. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.

STENMAN, L. K. et al. Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. **Benef Microbes,** v. 5, n. 4, p. 437-445, dez. 2014.

TCHERNO, A; DESPRÉS, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiol Rev**, v. 93, n. 1, p.359-404, jan. 2013.

TEIXEIRA, T.; MOREIRA, A. P. B; ALENAS, R. C. G. Microbota intestinal, Obesidade e Diabetes Melito tipo 2. In. MACHADO, A. B. F**.** et al**. Microbiota Gastrintestinal**: evidências de sua influência na saúde humana. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2014. cap. 12, p. 166-182.

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

TURNBAUGH, P. J. et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. **Cell Host Microbe,** v. 3, n. 4, p. 213-223, abr. 2008.

TURRONI, F.; VAN SINDEREN, D.; VENTURA, M. Genomics and ecological overview of the genus *Bifidobacterium*. **Int J Food Microbiol**, v. 149, n. 1, p. 37-44, set. 2011.

VAN ZANTEN, G. C. et al. Synbiotic *Lactobacillus acidophilus* NCFM and cellobiose does not affect human gut bacterial diversity but increases abundance of lactobacilli, bifidobacteria and branched-chain fatty acids: a randomized, double-blinded cross-over trial. **FEMS Microbiol Ecol,** v. 90, n. 1, p. 225-236, out. 2014.

VERHOEF, S. P.; MEYER, D.; WESTERTERP, K. R. Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY3-36 concentrations and energy intake. **Br J Nutr,** v. 106, n. 11, p. 1757-1762, dez. 2011.

WAITZBERG, D. L. et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. **Clin Nutr,** v. 32, n. 1, p. 27-33, fev. 2013.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1796-808, dez. 2003.

WOODARD, G. A. et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. **J Gastrointest Surg,** v. 13, n. 7, p. 1198-1204, jul. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity and overweight** (2014) Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 25 setembro de 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation.** (2000) Geneva: p. 256. _____ Obesity Technical Report Series, n. 284, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthrometry.** (1995) Report of a _____ Expert Committee. Technical Report Series, n. 854, Geneva, 1995.

YADAV, H.; JAIN, S.; SINHA, P. R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. **Nutrition,** v. 23, n. 1, p. 62-68, jan. 2007.

YAJIMA, T. Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. **J Physiol,** v. 368, p. 667-678, nov. 1985.

YUDKIN, J. S. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? **Atherosclerosis**, v. 148, n. 2, p. 209-14, fev. 2000.

YUSUF, S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. **Lancet,** v. 366, p. 1640–1649, nov. 2005.

ANEXO 1- ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Effect of *Lactobacillus* on body weight and fat mass in overweight subjects: a systematic review of randomized trials.

L. Crovesy[1], M. Ostrowski[1], D.M. Ferreira[2], E.L. Rosado[1], M. Soares-Mota[1]

Affiliations: [1]Institute of Nutrition Josué de Castro, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. [2]Library Of Health Sciences Center, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence: Louise Crovesy. Phone: +55 (21) 99831-4698. Email: louisecrovesy@yahoo.com.b

It was accepted on 2015-09-29.

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition

Abstract

Context: Composed gut microbiota seems to contribute with obesity. Modulate the gut microbiota with probiotics lead weight loss and help treatment of obesity. Many clinical trial randomized have been developed to evaluate the effect of probiotic on body weight.

Objective: The objective of this paper was to evaluate the effect of Lactobacillus on weight loss and body fat in overweight humans.

Methods: We have done the search using the terms "obesity", "body weight changes," "weight loss", "probiotics", "Lactobacillus", "overweight", "abdominal obesity", "body composition" and "body weight" in the databases in Medline (PubMed), Lilacs, and Scopus published until March 2014. We search randomized clinical trials in humans that tested *Lactobacillus* on body weight.

Results: We include only 12 among 351 articles found. Of those six showed decrease in the body weight and body fat. Other studies showed unchanged weight, weight loss in both groups or weight gain. The results suggest that the effects depend of the Lactobacillus strain.

Conclusions: Some *Lactobacillus* strains have potential to help in weight loss of overweight subjects.

Key words: overweight, weight loss, fat body, probiotics, *Lactobacillus*.

1. Introduction

Obesity is characterized by an excessive increase in body fat. It is result of energy imbalance due to high intake of macronutrients and a decrease in energy expenditure[1]. It is considered a multifactorial disease originated from the combination of environmental and genetic factors[2]. In addition, it is a risk factor for other diseases as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and some types of cancer[3].

Recently composition of gut microbiota has been associated to development of obesity[4]. Studies show that overweight and lean subjects have different qualitative and quantitative profiles in gut microbiota. Overweight subjects showed higher *Firmicutes*/B*acteroidetes* ratio than lean subjects[5].

In addition metabolic activity of gut microbiota of the obese subjects seems to facilitate the extraction energy from ingested foods and increase storage of calorie in adipose tissue of the host[4]. The bacterial products and bacteria translocation to circulation promote an immune response, inflammation, and immune cell infiltration in liver and adipose tissue. This carries food intake deregulation in the hypothalamus promoted by the insulin and leptin resistance and inhibition expression gut-secreted anorectic hormones, such as GLP-1 and PYY. Additionally, there is a reduction in the intestinal Fiaf expression mediated by bacteria that deregulate the fat storage and lipid metabolism favoring the obese phenotype[6]. Although studies on humans have started only recently there are indications that the gut microbiota is important in maintaining homeostasis energy metabolism in humans[7,8].

A meta-analysis showed that manipulation of the gut microbiota by *L. acidophilus*, *L. ingluviei* and *L. fermentum* resulted in weight gain whereas *L. gasseri* and *L. plantarum* showed anti-obesity effect[9]. However, the results achieved by Million *et al*[9] were obtained by including experimental and human studies in different

nutritional and physiological states. Also Shimizu *et al* (2013) studied normal individuals supplemented with *L. Pentosus* for 12 weeks and verified weight loss[10]. This variation of population of study interferes on conclusions on the role of the modulation of microbiota in weight loss. Therefore, the objective of this systematic review was to evaluate whether use of *Lactobacillus* promotes weight loss and body fat in overweight subjects.

2. Methods

2.1. Search methods for identification of studies

The systematic review used studies published until March, 2014. Two authors checked and reviewed independently the articles found. Any disagreement between the researches in data abstraction was resolved by discussion. The PICO (participants, interventions, comparisons, outcomes) strategy used to search articles to answer the research question.

The database selected for this review were the following: Medline (PubMed), Lilacs and Scopus. The search protocols were developed and researched in three main search indexes: title, abstract and subject. The strategies were designed according to each specific database.

The strategies were developed using the controlled vocabulary of descriptors of matters (Mesh/Medline and DeCs/VHL). In addition, free search terms were used in main journals as well as references, abstracts and comments related to the purpose of increasing the sensitivity of search items. The search was combined with the Boolean operators “OR” to add and “AND” to relate the term. The terms used in the research were translated into the controlled vocabulary according to the variables of the research. This followed the representation of matters and free terms: “obesity”, “body weight

changes", "weight loss", "probiotics", "Lactobacillus", "overweight", "abdominal obesity", "body composition" and "body weight". The search protocols were developed and represented as follows: in Pubmed (probiotics [mh] or probiot* [ti] OR Lactobacillus) AND (overweight or weight loss[ti] or weight loss[mh] or "body weight" or "body weight changes" "body composition" or obesity[mh] or Obes* or "abdominal obesity"[ti] or obesity, abdominal[mh]); in Scopus (TITLE-ABS-KEY(overweight OR "weight loss" OR "body weight" OR "body weight changes" "body composition" OR obes* OR "abdominal obesity")) AND (TITLE-ABS-KEY(probiotics OR lactobacillus)) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar")); and in BVS (probiotics or probiot$ OR Lactobacillus) and (overweight or "weight loss" or obes$ or obesity).

2.2. Criteria for considering studies for this review

The eligibility criteria considered for review were: randomized clinical trial, Lactobacillus supplementation independent of dose and vehicle of administration, human adults, studies that evaluated body weight and/or fat mass, written in English, Spanish or Portuguese.

2.3. Assessment of quality of evidence

Two reviewers independently assessed the risk of bias of included studies as described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions according to the following 6 components: allocation sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective outcome reporting, other sources of bias[101].

3. Results

3.1. Included studies

From 351 papers about matter, only 12 were included in this systematic review. Figure 1 shows the reason exclusion of articles. Selected studies are in Table 1.

Twelve articles were included in this systematic review. From these articles one showed weight gain, five showed body weight unchanged after use of *Lactobacillus*, in which three reported weight loss in both groups. Others studies (six) reported weight loss and weight fat mass after intervention with *Lactobacillus*. Among articles that showed decrease in the body weight two studies used *L. gasseri* alone; one used a commercial product with many *Lactobacillus*; other used *L. acidophilus* associated with *L. casei*, floridizin, isoflavones and caloric restriction; another with *L. rhamnosus* with hypocaloric diet, and one study used *L. platarum* associated with active diet.

3.2. Quality of evidence

The risk of bias of the included studies may be seen Figure 2. Six trials described clearly the methods used for random sequence generation[12,14,15,18,20,21]. Random sequence generation was done through computer randomization[12,14,15,20,21] or according to a random code[18]. The method used for random sequence generation was not clearly described in six studies. Five trials, treatment allocation was adequately concealed[12,14,15,20,21]. Allocation concealment was adequate due to central allocation using a computer[12,14,15,20,21]. In the rest of the 18 studies, allocation concealment was not clearly demonstrated or described.

Adequate blinding of study participants, care providers and assessors was done in nine trials. Blinding was ensured by using pre-coded[12-14, 17-19,20-23]. In the others three trials, one was not enough information given on the blinding method to make a judgement[16] and two were not blinding[12,15].Reported data was satisfactory for eleven studies. One study did not report the data of anthropometry of all participants, only a subgroup[23].

In ten studies, the pre-specified outcomes in the methods section were reported in the results section. In two studies do not explain how collected data such as weight, BMI and vital signs[14,15]. Eight studies appeared to be free from other potential sources of bias. In other trial, two include adults and elderly, although there were differences in body composition among life cycle[18,23]. Furthermore Omar *et al*[23] reported that the female menstrual cycle was not taken into account when determining body composition effects.

Other trial includes pre and post menopausal women however postmenopausal women show changes in body composition with decreased lean mass and increased fat mass[17]. Furthermore Doria *et al*[17] offered isoflavones and floridizin with probiotic. These elements also are functional compound and they could mask the real results of probiotic. Active diet was compound by others functional compound that are bias in result effect of the probiotic in weight[16].

4. Discussion

Among 12 papers selected, six reported a reduction in weight; five reported no findings in changes among groups and one reported weight gain when *Lactobacillus acidophilus* or *rhamnosus* were ingested. Probiotics that showed effect benefic on body weight were L. gasseri, L. acidophilus, L. casei, L. rhamnosus, L. platarum and mix of Lactobacillus with or without other compounds and/or restriction caloric.

A decrease in BMI and waist circumference was found in the studies that used *L. gasseri*[13,19]. Studies with *L. gasseri* reported a decrease in the visceral fat after administration of probiotic[13,19]. The visceral fat is associated with insulin resistance[24] and metabolic risk[25].

The *L. gasseri* BRN17 strain took not significant weight loss[18], a result similar to those found by Kang *et al*[26], who observed that the use of *L. gasseri* BRN17 avoided an increase in the weight and in the adipose tissue in rats fed high-carbohydrate diet. Moreover, *L.gasseri* SBT2055 promoted a decrease in the weight and body fat[13,19]. Sato *et al*[27] observed a decrease in the size of visceral adipocytes in rats using fermented milk containing the same strain. The weight decrease due to *L. gasseri* observed in the present review is similar to the results found by meta-analysis. By using meta-analysis, it was found that this strain is associated with a reduction in the weight when administered to overweight humans and animals[9].

There are few studies that used L. rhamnosus strain in adults or animals models. On the other hand, there are studies with this strain in pregnant women and children. In these trials is possible to note that this probiotic strain is associated with weight gain[28-30]. These articles may explain the results found by Agerholm-Larsen *et al*[11]. Nevertheless Sanchez *et al*[20] found weight loss in women alone. In this study the subjects ingested a hypocaloric diet that is treatment proposed for obesity[31]. Weight loss in women supplemented with probiotics can be explained by microbiota composition that differs between genders[32].

The study that used *L. plantarum* associated with active diet showed weight loss. This strain has been associated with body weight loss[33]. Million *et al*[9] also associated the use of this strain with weight loss in overweight animals. *L. plantarum* associated with dietetic modification led to a significant weight loss, showing that probiotics potentiate the weight loss caused by caloric restriction. Besides one study in rats showed anti-obesity effect when probiotic used after high-fat diet induced-obesity[34]. Other study associated high-fat diet with *L. plantarum* in pregnant female rats and their

offspring until the age of six months. The group that received probiotic showed small gain weight and retroperitoneal adipose tissue during the follow-up[35].

L. acidophilus has been associated with weight gain[33], which explains the result found by Agerholm-Larsen *et al*[22]. However *L. acidophilus* associated with *L. casei*, phenolic compounds (floridizin and isoflavones) and caloric restriction affected weight loss although the element that caused weight loss could not have been identified. A study on humans showed body weight loss after the intake of yogurt containing *L. acidophilus* associated with *B. infantis* and other bioactive compounds containing fibersol-2, FK-23, pine tree leaf extract solution, Peptigen IF-3090, RGP-HC-90, *Bifidobacteria* producing conjugated linoleic acid (CLA) and YQ-2[36]. All functional compounds used in this study are not similar to those used in the study included in this systematic review, causing the doubt whether weight loss was caused by probiotic or by the association of phenolioc compounds with it.

The dosage of probiotic provided in the different studies included in this review is also very important since it varies from 10^6 to 1.5×10^{11}UFC. This can be explained by the fact that each probiotic has its own particular characteristics. The strain of probiotic can be more resistant or not to storage, and also by the means which it will be provided to subjects, if by means of any dairy product or by capsule[37]. Beneficial effects on body weight were found at the dosage from 10^6UFC[19].

The present study showed some limitations, such as the differences in the population in the studies. However take care to include studies conducted in humans overweight adults. We do not define the strain and amount of Lactobacillus may be used to weight loss, because studies used strain and amount different.

The results found in this systematic review show that probiotics have potential to help in weight loss of overweight subjects. Among the probiotics with potential weight

loss can cite *Lactobacillus gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* and *L. acidophilus* associate with *L. casei*. More studies are needed to determine the real impact of probiotics on weight loss. Furthermore find out the best strain, whether alone or combined with other strains and amount to be administered to promote weight loss.

References

1. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, *et al*. Years of life lost due to obesity. J Am Med Assoc. 2003; 289: 187-193.
2. World Health Organization (WHO). Nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series. Geneva: WHO, 2003.
3. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. 2013. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.htm. Acessed 26 May 2014.
4. Angelakis E, Armougom F, Milion M, *et al*. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Future Microbiol. 2012; 7: 91-109. doi: 10.2217/fmb.11.142.
5. Ley RE, Turnbaugh PIJ, Klein S, *et al*. Microbial Ecology-human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444: 1022-1023.
6. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 986734. doi: 10.1155/2013/986734.
7. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, *et al*. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2012; 14:112-120. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01483.x.

8. Cani PD & Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 2009; 15: 1546-1558.
9. Million M, Angelakisa E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. Microb Pathog. 2012; 53: 100-108. doi: 10.1016/j.micpath.2012.05.007.
10. Shimizu K, Sato H, Yamahira S, *et al*. The effects of Lactobacillus pentosus strain b240 and appropriate physical training on salivary secretory IgA in elderly adults with low physical fitness: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.J Clin Biochem Nutr. 2014; 54(1): 61-66.
11. Higgins JPT, Green S: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2008.
12. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, *et al*. Probiotic improve outcomes after roux-en-Y gatric bypass surgery: a prospective randomized trial. J Gastrointest Surg. 2009; 13: 1198-1204. doi: 10.1007/s11605-009-0891-x.
13. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, *et al*. Regulation of abdominal adipocity by probiotics (Lactobaacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 636-643. doi: 10.1038/ejcn.2010.19.
14. Jones M, Martoni CJ, Tamber S, *et al*. Evalution of safety and tolerance of microencapsulated Lactobacillus reuteri NCIMB 30242 in a yogurt formulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Food Chem Toxicol. 2012; 50: 2216-2223. doi: 10.1016/j.fct.2012.03.010.
15. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, *et al*. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label,

randomized pilot study. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 1110-1115. doi: 10.1038/ejcn.2012.103.

16. Tovar J, Nilsson A, Johansson M, *et al*. A diet based on multiple functional concepts improves cardiometabolic risk parameters in healthy subjects. Nutr Metab. 2012; 9: 29-40. doi: 10.1186/1743-7075-9-29.
17. Doria E, Buonocore D, Michelotti A, *et al*. Evaluation of a phyto-supplement efficacy as adjuvant in reducing body weight and fat mass in overweight women. Curr Top Nutraceut R. 2013; 11: 21-28.
18. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun *et al*. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. Korean J Farm Med. 2013; 34: 80-89. doi: 10.4082/kjfm.2013.34.2.80.
19. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, *et al*. Effect of Lactobacillus gasseri SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomized controlled trail. Br J Nutr. 2013; 110: 1696-1703. doi: 10.1017/S0007114513001037
20. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, *et al*. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC13724 supplementation o weight loss and maintenance in obese men and women. Br J Nutr. 2013; 111: 1507-1519. doi: 10.1017/S0007114513003875.
21. Sharafedtinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, *et al*. Hypocaloric diet supplementation with probiotic cheese improves body index and blood pressure indices hypertensive patients - a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Nutr J. 2013; 12: 138-149. doi: 10.1186/1475-2891-12-138.

22. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, *et al*. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. Eur J Clin Nutr. 2000; 54: 288-297.

23. Omar JM, Chan YM, Jones ML, *et al*. Lactobacillus fermentum and Lactobacillus amylovorus as probiotics alter body weight adiposity and gut microflora in healthy persons. J Funct Food. 2013; 5: 116-123. doi: 10.1016/j.jff.2012.09.001.

24. Wagenknecht LE, Langefeld Cd, Csherzinger AL, *et al*. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat. the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) family study. Diabetes. 2003; 52: 2490-2496.

25. Fox CS, Massaro JM, Hoffman U, *et al*. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the framingham heart study. Circulation. 2007 116: 39-48.

26. Kang JH, Yun SI, Park HO. Effects of Lactobacillus gasseri BNR17 on body weight and adipose tissue mass in diet-induced overweight rats. J Microbiol. 2010; 48: 712-714. doi: 10.1007/s12275-010-0363-8

27. Sato M, Uzu K, Yoshida T, *et al*. Effects of milk fermented by Lactobacillus gasseri SBT2055 on adipocyte size in rats. Br J Nutr. 2008; 99: 1013–1017.

28. Vendt N, Grünberg H, Tuure T, *et al*. Growth during the first 6 months of life in infantis using formula enriched with Lactobacillus rhamnosus GG: double-blind, randomized trial. J Hum Nutr Diet. 2007; 19: 51-58.

29. Scalabrin DM, Jahns ton WH, Hoffman DR, *et al*. Growth and tolerance of healthy term infantis receiving hydrolyzed infant formulas supplemented with Lactobacillus rhaminosus GG: andomized, double-blind, controlled trial. Clin Pediatr. 2007; 48: 734-744.

30. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, isolauri E (2010) The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up from birth to 10 years. Int J Obes 34: 1531-1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50.
31. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade: 2009/2010. 3 ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2009.
32. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174-180. doi: 10.1038/nature09944.
33. Drissi F, Merhej V, Angelakis E, *et al*. Comparative genomics analysis of Lactobacillus species associated with weight gain or weight protection. Nutr Diabetes. 2014; 4: e109. doi: 10.1038/nutd.2014.6.
34. Park JE, Oh SH, Cha YS. Lactobacillus platarum LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights indiet-induced obese mice. J Appl Microbiol. 2014; 116: 145-156. doi: 10.1111/jam.12354.
35. Karlsson CLJ, Molin G, Fak F, Johansson Hagslätt ML, Jakesevic M, Hakansson A, Jeppsson B, Weströ m B, Ahrné S (2011) Effects on weight gain and gut microbiota in rats given bacterial supplements and a high-energy-dense diet from fetal life through to 6 months of age. Br J Nutr106, 887-895. doi: 10.1017/S0007114511001036.
36. Chang BJ, Park SU, Jang YS, *et al*. Effect of functional yogurt NY-YP901 in improving the trait of metabolic syndrome. Eur J Clin Nutr. 2011; 65, 1250-1255. doi: 10.1038/ejcn.2011.115.
37. Oliveira MN, Sivieri K, Alegro JHA, et al. (2002) Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. Rev Bras Cienc Farm 38: 1-21. doi.org/10.1590/S1516-933220020001000.

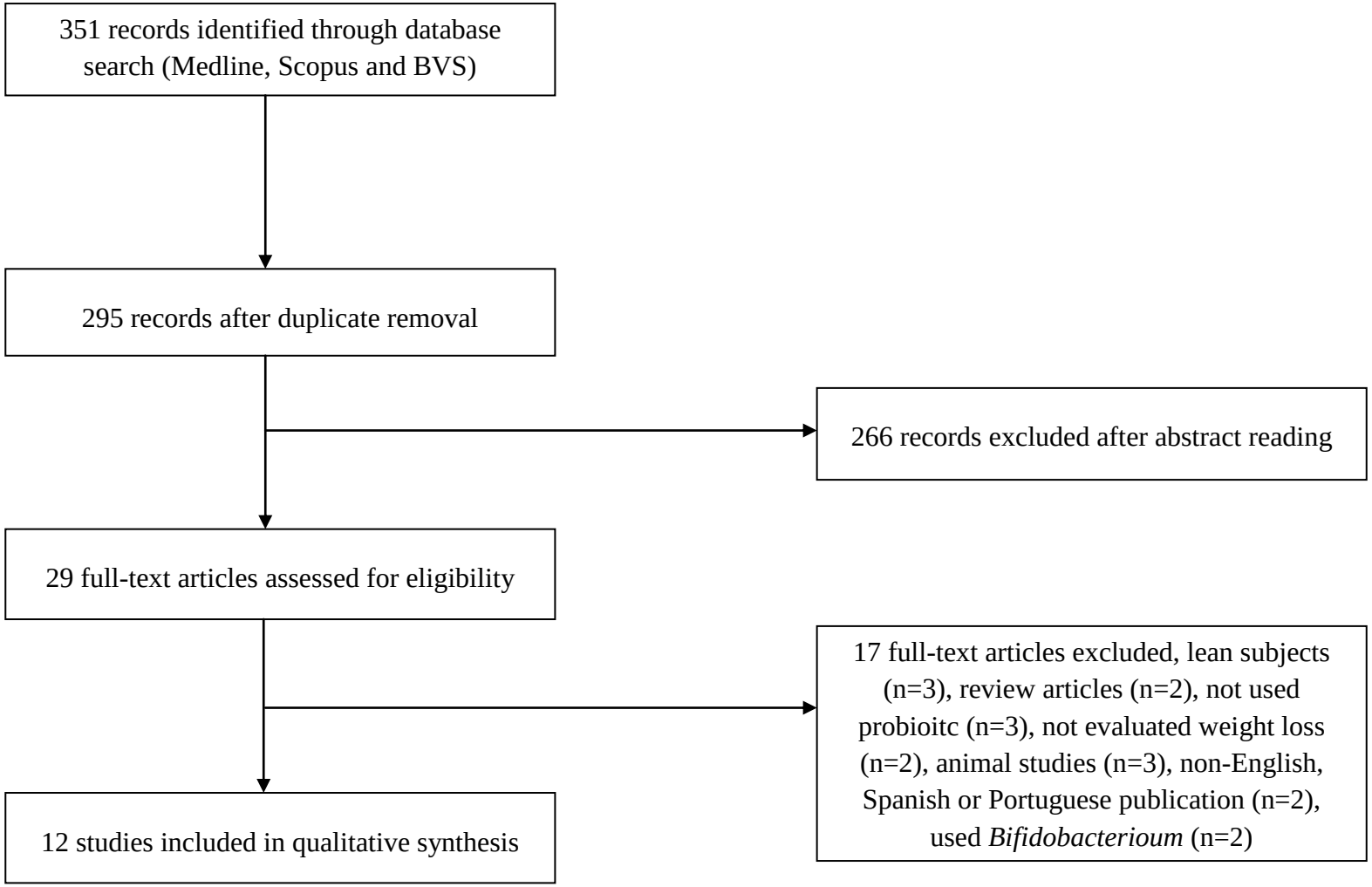


Figure 1. Flow diagram of the total selected articles for systematic review.

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome	Selective reporting	Other bias
Angerholm-Larsen *et al*, 2000	?	?	+	+	+	+
Doria *et al*, 2013	?	?	+	+	+	-
Jones *et al*, 2012	+	+	+	+	?	+
Jung *et al*, 2013	+	?	+	+	+	?
Kaddoka, 2010	?	?	+	+	+	+
Kadooka, 2013	?	?	+	+	+	+
Leber *et al*, 2012	+	+	-	+	?	+
Omar *et al*, 2013	?	?	+	?	+	?
Sanchez *et al*, 2014	+	+	+	+	+	+
Sanarafedtinov *et al*, 2013	+	+	+	+	+	+
Tovar *et al*, 2012	?	?	?	+	+	-
Woodard *et al*, 2009	+	+	-	+	+	+

Legend

- Low risk of bias
- Unclear risk of bias
- High risk of bias

Figure 2. Methodological qualities of included studies.

Table 1. Effects of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects.

Author, year	**Study design**	**Characterization of the population:** **N of CG/TG** **Sex** **Age (year)** **Average BMI (Kg/m²) ±SD or SE ***	**Intervention:** **Kind of strain** **Amount administered** **Duration**	**Variables of interest analyzed**	**Results of interest**
Agerholm-Larsen *et al*, 2000	Parallel, double-blind, randomized, controlled.	CG1/CG2/TG1/TG2: 14/10/16/14 ♂/♀: 16/38 18-55 BMI CG1/CG2/TG1/TG2: 30.0±0.9/29.9±1.1/30.0±0.7/30.2±0.7	- CG1: placebo yogurt - CG2: placebo capsule containing 500mg calcium lactate - TG1: yogurt containing $10x10^7$CFU/mL of *Lactobacillus acidophilus* - TG2: yogurt containing $2x10^8$CFU/mL of *Lactobacillus rhamnosus* - 450mL yogurt/day or 2 capsules/day -8 weeks	Weight body, body composition, waist and hip circumferences	Body weight increased in all groups, except of CG1. Fat mass did not increase significantly in TG1 and CG2. TG1 and TG2 showed increase waist hip ratio
Woodard *et al*, 2009	Randomized, placebo-controlled clinical trial	44 morbid obesity patients submitted to RYGB CG/TG: 41.2/48.6 BMI CG/TG: 46.9/45.7	- TG: standard treatment for bariatric + Puritan's Pride® (2.4 x 10^9CFU of *Lactobacillus*) - CG: standard treatment for bariatric - 6 months	Body weight	Probiotic group showed higher decrease in body weight at 3 months in the postoperative period
Kadooka *et al*, 2010	Multicenter, double-blind, randomized, controlled clinical trial	TG/CG: 43/44 ♂/♀: 59/28 33-63 BMI CG/TG: 27.2 ±1.7 /27.5 ±1.7	- TG: fermented milk containing 5x 10^{10}CFU of *Lactobacillus gasseri* SBT2055/100g - CG: control fermented milk - 100g at 2 times per day - 12 weeks	Body weight, BMI, waist and hip circumferences, body composition (BIA), abdominal fat area (CT)	All parameters evaluated decreased in the probiotic group

Jones *et al*, 2012	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	CG/TG: 61/59 ♂/♀: 43/77 20-74 BMI CG/TG: 26,08± 2.62/26,11± 2.80 LDL>131mg/dL; triglyceride < 354mg/dL	- TG: yogurt $5x10^{10}$CFU of L*actobacillus reuteri* NCIMB 30242 - CG: control yogurt - 2 times/day - 6 weeks	Body weight, BMI	Body weight and BMI unchanged
Leber *et al*, 2012	Randomized, placebo-controlled clinical trial	CG/TG: 15/13 ♂/♀: 18/1 24-66 BMI CG/TG: 35.4 ±5.3 /35.3 ±5.5 Metabolic syndrome	- TG: three bottles of light Yakult with $6.5x10^{9}$CFU of *Lactobacillus casei* Shirota - GT2: standard therapy for MetS - CG: healthy subjects - 3 months	Body weight, BMI, waist circumference	Weight, BMI and waist circumference unchanged
Tovar *et al*, 2012	Randomized, controlled, *crossover* clinical trial	♂/♀: 8/36 50-73 BMI: 28.5±0.3 Fasting blood glucose: ≤ 110mg/dL	- Active diet: meals of lower glycemic index, food high-antioxidants, fish oil as source omega-3, fermentable fiber and 10^{10}CFU of *Lactobacillus plantarum* - Control diet without active compounds - Each diet was consumed during 4 weeks with 4-week *washout*	Body weight and BMI.	Active diet promoted higher weight loss
Doria *et al*, 2013	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	♀: 40 Caucasian sedentary overweight (10-20% ideal body weight) 30-60 NR	- TG: 25mL of isoflavones, floridizin and $7.5x10^{8}$CFU of *Lactobacillus casei* and 7.5 x 10^{8}CFU of *Lactobacillus acidophilus* diluted in one liter of water + caloric restriction 300kcal/day - CG: placebo drink + caloric restriction 300Kcal/day - 1 liter of drink/day	Body weight, fat mass, waist, backside and thigh circumference	All parameters decreased in TG

			- 90 days		
Jung *et al*, 2013	Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	GC/GT: 29/28 ♂/♀:22/35 19-60 BMI CG/TG: 29.6±3.6/28.6 ± 6.3 Fasting blood glucose ≥ 100 mg/dL	- TG: probiotic capsule containing 10^{10}CFU of *Lactobacillus gasseri* BRN17 and filler powder (50% trehalose, 25% skim milk and 25% FOS) - CG: placebo capsule of filler powder - 6 capsules/day (2 capsules 30 min. before breakfast, lunch and dinner) - 12 weeks	Body weight, BMI, waist and hip circumferences, body composition (BIA)	BMI and waist circumference decreased in GT, but body weight did not decrease significantly.
Kadooka *et al*, 2013	Multicenter, randomized, double-blind, parallels groups clinical trial	CG/TG1/TG2: 70/69/71 ♂/♀:105/105 35-60 BMI CG/TG1/TG2: 27.2±1.9/27.5±1.9/27.2±1.8	- TG1: fermented milk containing 10^{7}CFU of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 - TG2: fermented Milk containing 10^{6}CFU of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 - CG: control fermented milk - 100g/2 times per day - 12 weeks	Body weight, BMI, waist and hip circumferences, body composition (BIA), abdominal fat area (NMR)	Abdominal fat area, fat mass, BMI and waist and hip circumferences decrease in both tests groups
Sanchez *et al*, 2013	Double-blind, randomized, controlled clinical trial	CG/TG: 63/62 H/M: 48/ 77 18 – 55 years old BMI CG/TG: 33.3 ±3·2/33.8±3.3	2 phases: - 1st TG: hypocaloric diet (restriction 500kcal/day) + capsule containing 1.62x 10^{8}CFU of *Lactobacillus rhamnosus*, 300mg de oligofructose and inulin and 3mg magnesium stearate - 1st CG: hypocaloric diet (restriction 500kcal/day) (250mg de maltodextrin and 3mg magnesium	Body weight, BMI, waist circumference, body composition (DXA)	Women of test group showed decrease in body weight and fat mass when compared with control group in both phases

			stearate); - 2nd CG and TG: diet plan for weight maintenance - 2 capsules/day - Each phase lasted 12 weeks (total 24 weeks)		
Sharafedtinov *et al*, 2013	Double-blind, randomized, controlled clinical trial	CG/TG: 15/25 ♂/♀: 13/ 27 30 - 69 BMI CG/TG: 36.3± 4.1/37.7± 4.3 Hipertension	- TG: hypocaloric diet + cheese containing $1.5x10^{11}$CFU of *Lactobacillus plantarum* - CG: hypocaloric diet + cheese without probiotic - 50g/day - 3 weeks	Body weight, BMI, waist and hip circumferences, body composition (BIA)	Body weight and BMI decreased in both groups
Omar *et al*, 2013	Double-blind, randomized, placebo-controlled, *crossover* clinical trial	♂/♀:10/18 (28) 18-60 BMI:31.6± 0.7	- CG: 100g control yogurt - GT1: 100g yogurt containing 1.39 $x10^{9}$CFU *Lactobacillus amylovorus* - GT2: 100g yogurt containing $1.08x10^{9}$CFU *Lactobacillus fermentum* - The yogurts were consumed with 4g wheat bran/day - Each phase lasted 43 days with a 6-week washout between each phase - Volunteers received meals daily containing 35 % lipid, 50 % carbohydrate and 15% protein	Body weight, body composition (DXA)	Body weight and body composition unchanged

CG: control group; TG: test group; ♂: men; ♀: women; BMI: body mass index; Kg/m²: kilograms per square meter; SD: standard derivation; SE: standard error; RYGB: Roux-en-Y gastric; LDL: low-density lipoprotein; mg: milligram; dL: deciliter; MetS: metabolic syndrome; NR: not reported; CFU: colony forming unit; mL: mililter; kcal: kilocalorie; FOS: fructooligosaccharide; BIA:bioelectrical impedance analysis; CT: computed tomography; NMR: Nuclear Magnetic Resonance; DXA: X-ray absorptiometry dual energy.
* Some studies did not show data of SD or SE.

ANEXO 2- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Louise Crovesy de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31094014.0.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 744.555

Data da Relatoria: 31/07/2014

Apresentação do Projeto:

Protocolo 104-14. Respostas recebidas em 16.7.2014.

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

Objetivo da Pesquisa:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Recomendações:

Nenhuma

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1) De acordo com a Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa).

2) Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 09 de Agosto de 2014

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

O presente estudo teve seu título alterado junto ao Comitê de ética em virtude da alteração das voluntárias recrutadas sendo o título atual: "Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas".

ANEXO 3- QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM *ONLINE*

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

"Pesquisa: Intervenção nutricional em mulheres com obesidade"

1) Nome:

2) Sexo:

3) Idade:

4) Peso:

5) Altura:

6) Perdeu ou ganhou ais de 3 kg nos últimos 3 meses? ( ) Sim ( ) Não

( ) Ganhei mais que 3 kg

( ) Ganhei menos de 3 kg

(..) Não ganhei nem perdi

7) Assinale se possui alguma das doenças abaixo:

( ) Hipertensão ( ) diabetes ( ) problemas de coração ( ) Problemas de tireóide ( ) Câncer ( ) Outras. Quais?

8) Usa algum medicamento? ( ) Sim ( ) Não

Se sim, quais?

9) Ainda menstrua? ( ) Sim ( ) Não

10) Tem disponibilidade de vir ao Fundão pelo menos 4 vezes durante 2 meses? ( ) Sim ( ) Não

11) Fuma? ( ) Sim ( ) Não

12) É gestante? ( ) Sim ( ) Não

13) Está amamentando? ( ) Sim ( ) Não

14) Está realizando alguma dieta?

15) Telefone:

16) Email:

ANEXO 4- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Dados de identificação

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

Versão: 04 de junho de 2014.

Pesquisadores: Louise Crovesy de Oliveira e Marjorie Ostrowski

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

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

Nome da Voluntária: _____

Idade:_____ anos R.G._____

Termo de Esclarecimento

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

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

Na segunda consulta, a Sra. deverá chegar ao LACFAR, em jejum de 12 horas para coleta de 25 mL de sangue (6 tubos, sendo 4 tubos menores com 4 mL de volume e 2 tubos maiores com 9 mL de volume) para avaliar o açúcar, insulina, gordura no sangue e substâncias produzidas pelo seu corpo. Esta coleta de sangue será repetida no final da intervenção, após 2 meses. Também será coletado 4 mL (1 tubo de 4 mL) de sangue após 30 dias de intervenção. Em seguida as pesquisadoras irão acompanhar a Sra até o LANUTRI, onde serão medidos o peso, altura e em volta da cintura, composição corporal, que irá medir a quantidade de gordura e músculo do seu corpo, também deverão trazer as três anotações do que foi consumido ao longo de um dia e a amostra de fezes, para avaliar as bactérias presentes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consentimento

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

_____

Nome do voluntária

_____ Data: ___/___/_____

(assinatura da voluntária)

_____

Nome do pesquisador responsável

_____ Data: ___/___/_____

(assinatura do pesquisador responsável)

ANEXO 5- QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS GERAIS

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

QUESTIONÁRIO DE DADOS GERAIS

Grupo:_____

1. Identificação:

Nome: _____

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

Endereço: _____

_____ Telefones: _____

Nacionalidade:_____ Naturalidade: _____

Até que série você estudou (escolaridade)? _____

Qual sua ocupação atualmente (profissão)? _____

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

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

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

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

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

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

Você ainda menstrua? ( ) *1 = sim; 2 = não* Sua menstruação é regular? ( ) *1 = sim; 2 = não*

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

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

Atualmente, você fuma? ( ) *1 = sim; 2 = não* Já fumou antes? ( ) *1 = sim; 2 = não*

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

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

Bebida	Frequência	Quantidade

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

Grau de parentesco: _____

Por qual tipo de parto você nasceu? ( ) *1 = cesária; 2= normal* Tempo de gestação:_____

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

Observações: _____

_____

_____

2. Avaliação clínica

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

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

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

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

Outros sintomas: _____

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

Quais? _____

(Perguntar sobre o uso de laxantes e anti depressivos)

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

Quais? _____

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

5. Uso de iogurte: ( ) *1 = diariamente; 2 = eventualmente* Quantidade ingerida? _____

6. História de doença atual:

Atualmente, quais problemas de saúde que você possui?

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

( ) Dilipidemia ( ) Outras: _____

7. História patológica pregressa: _____

_____

_____

8. História familiar de excesso de peso ou obesidade:

Pai ( ) Mãe ( ) Irmãos ( )

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

Pai ( ) Mãe ( ) Irmãos ( )

10. Avaliação antropométrica e composição corporal:

Parâmetros	Datas de realização da avaliação					
Peso (kg)						
IMC (kg/m²)						

Perímetro da cintura 1 (cm)						
Perímetro da cintura 2 (cm)						
Perímetro da cintura (média)						
Pressão arterial (mm Hg)						

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

11. Avaliação dietética:

Possui alguma aversão, intolerância ou alergia alimentar?

_____

_____

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

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

Qual o consumo mensal de óleo ou gordura? _____

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

Qual o consumo mensal de azeite? _____

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

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

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

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

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

Quais? _____

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

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

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

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

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

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

3º Reconsulta (30 dia) - Data: ___/___/___

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

4º Reconsulta (45 dia) - Data: ___/___/___

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

5º Ensaio clínico (60 dia) - Data: ___/___/___

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

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

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

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

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

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

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

6º Reconsulta (15 dias após término de tratamento) – Data: ___/___/___

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

Quais? _____

13. Avaliação da composição corporal por BIA:

Parâmetros	**Data/Hora de realização da avaliação**	
Ângulo de fase (^{0})		
Capacitância do corpo (pF)		
Resistência (ohms)		
Reactância (ohms)		
Massa celular corporal (kg)		
Massa celular corporal (%)		
Massa magra (kg)		
Massa magra (%)		
Massa gorda (kg)		
Massa gorda (%)		
ME/MCC		
TMB (segundo BIA)		
Água intracelular (L)		
Água intracelular (%)		
Água extracelular (L)		
Água extracelular (%)		
Água corporal total (L)		
ACT/Massa magra		
ACT/Peso total		

14. Avaliação laboratorial:

Parâmetros	**Data/Hora de realização da avaliação**	
Glicose jejum (mg/dL)		

Hemoglobina glicada (%)		
Insulina jejum (µU/mL)		
HOMA-IR		
Colesterol total (mg/dL)		
HDL-c (mg/dL)		
LDL-c (mg/dL)		
VLDL-c (mg/dL)		
Triglicerídios jejum (mg/dL)		

ANEXO 6- PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

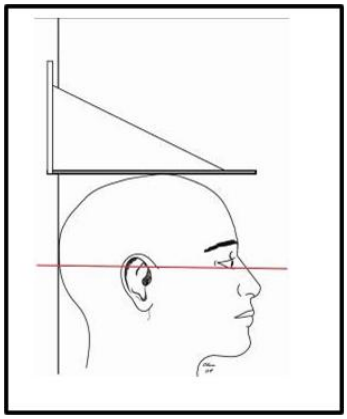
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

- **Mensuração da estatura**

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

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



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

- **Mensuração de peso corporal**

1. Solicitar que a voluntária fique descalça e retire casacos, relógio, celular, carteira, entre outros.
2. Solicitar que a voluntária suba na balança, posicionando-a de costas para o visor da balança, no centro da balança, ereta, com braços estendidos ao longo do tronco e distribuindo o peso entre as duas pernas.
3. Solicitar que permaneça imóvel, realizar a leitura do peso e registrar o mesmo na ficha da voluntária.

- **Mensuração do perímetro da cintura**

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

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

6. Manter-se de frente para a voluntária, colocar a fita sobre o ponto médio e passar a fita ao redor da cintura.

7. Verificar se a fita se encontra no mesmo nível em todo o perímetro da cintura. A fita não deve estar frouxa e nem apertada.

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

ANEXO 7- PROTOCOLO PARA MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL (PA) - OMRON® (MODELO HEM-742INT)

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Preparo da voluntária:

1. Explicar o procedimento a voluntária;
2. Solicitar que a voluntária esvazie a bexiga, se necessário;
3. Antes da medida, manter a voluntária em repouso de pelo menos 5 minutos;
4. Manter pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado;
5. Remover roupas ou afrouxar a manga na parte superior do braço no qual será colocado o monitor.

Procedimento de medida da PA:

1. Verificar se o plugue de ar está inserido de forma segura na unidade principal. Colocar a braçadeira na parte superior do braço esquerdo da voluntária, de modo que a seta azul e o tubo de ar fiquem centralizados na parte interna (posterior) do braço e alinhados com o dedo médio. A parte inferior da braçadeira deve ficar cerca de 1,30 cm acima do cotovelo. Envolver a braçadeira firmemente em torno do braço, usando o velcro. Não deixar folga no bracelete.
2. Conferir a postura da voluntária (item 4).
3. Apoiar o braço da voluntária sobre uma mesa e posiciona-lo na altura do coração (nível do ponto médio do esterno ou 4º espaço intercostal), com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. Cuidado para não deixar o braço da voluntária apoiado sobre o tubo de ar. Solicitar que a voluntária não fale e não se mova durante a avaliação;
4. Pressionar o botão START/STOP. A braçadeira começará a inflar automaticamente (o monitor determina o nível ideal). A voluntária deve permanecer com o braço imóvel até que todo o processo de medição seja concluído. Caso seja necessário interromper a medição, pressionar o botão STAR/STOP.
5. Após o enchimento da braçadeira a medição será iniciada. Aparecerá uma contagem decrescente no visor. Quando a medição estiver concluída, a braçadeira será totalmente desinflada e serão exibidas a pressão arterial e a frequência cardíaca.
6. Anotar os resultados da avaliação na ficha da voluntária e pressionar START/STOP para desligar o monitor. Ao final de todas as medidas, remover as pilhas do monitor.
7. Esperar 1 a 2 minutos antes da próxima medida. Repetir a avaliação mais duas vezes, registrar os valores e calcular a média das duas últimas, que será considerada a PA da voluntária. OBS: Na primeira avaliação, as medidas devem ser obtidas em ambos os

membros superiores e, em caso de diferença, deve-se utilizar sempre o braço com o maior valor de pressão para as medidas subseqüentes.
8. Informar os valores de PA obtidos para a voluntária.

Observações:
1) Caso a pressão sistólica da voluntária normalmente seja maior que 220 mmHg, mantenha pressionado o botão START/STOP até que o monitor encha 30 a 40 mmHg a mais que a pressão sistólica suspeita.
2) O monitor calcula uma leitura média com base nos valores das três medições executadas mais recentemente no intervalo de 10 minutos desde a leitura mais recente. Data e hora devem ser configurados para que os valores de medição e o valor médio sejam armazenados.
3) O botão MEMÓRIA exibe os valores de medição mais recentes na tela. Pressione o botão várias vezes para exibir os próximos valores. Para excluir todos os valores armazenados na memória mantenha pressionados os botões MEMORY e START/STOP simultaneamente por mais de 2 segundos.

Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório

Tabela 7. Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos)

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

ANEXO 8 - PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Recomendações

- Procurar realizá-lo sempre no mesmo horário.
- A voluntária deve utilizar roupas leves, e estar sem meias ou sapatos durante o exame.
- Solicitar que a voluntária retire relógio e demais objetos de metal.
- Medir sempre do lado direito do corpo**.** Em caso de impossibilidade de realizar do lado direito, realizar do lado esquerdo em todas as avaliações.
- Não permitir contato de nenhuma parte do corpo com objetos ou estruturas de metal.
- Registrar na ficha caso a voluntária apresente edema.

Passo a passo para realização da BIA

1. Solicitar que a voluntária urine antes da realização do exame.
2. Limpar a maca com álcool 70% e forrá-la.
3. Solicitar que a voluntária retire relógio e demais objetos de metal que esteja usando.
4. Colocar a voluntária em posição supina, e mantê-lo nesta posição de 5-10 minutos antes do início do exame.
5. Manter o braço direito da voluntária afastado do tronco cerca de 30° e as pernas afastadas cerca de 45°.
6. Fazer assepsia com álcool 70% da mão e pé onde serão fixados os eletrodos.
7. Fixar os eletrodos na mão e pé da voluntária, preferencialmente no lado direito.

Atenção! O fio vermelho do cabo deve sempre estar mais próximo ao coração

8. Digitar as informações solicitadas no aparelho (sexo, idade, peso (kg) e estatura (cm)), e iniciar o exame.
9. Imprimir os resultados e anotá-los na ficha da voluntária.

ANEXO 9- ORIENTAÇÕES PARA REGISTRO ALIMENTAR

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Orientações para o preenchimento do registro alimentar de 3 dias

É de suma importância para a pesquisa a sua colaboração no preenchimento deste formulário. Mantenha o formulário de registro alimentar sempre com você e registre alimentos e bebidas consumidas ao longo do dia e da noite. As informações aqui fornecidas serão usadas exclusivamente para fins estatísticos e serão mantidas em sigilo. Abaixo seguem algumas orientações quanto ao preenchimento dos registros alimentares e logo após há um exemplo de como realizar o registro. Muito obrigada por sua colaboração e qualquer dúvida durante o preenchimento dos registros, por favor, entrar em contato: (21)99831-4698 (Louise), (28)98118-0572 (Marjorie).

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

- Sempre relatar a forma de preparo dos alimentos, se assado, grelhado, frito, cozido, refogado, à milanesa, à vapor, etc.;
- Não se esqueça de anotar hora e local onde a refeição foi realizada. No caso do local, utilize as seguintes letras para o preenchimento: **D** para quando o alimento for proveniente do domicílio e **F** para quando o alimento é adquirido e consumido fora do domicílio;
- Não se esqueça de realizar as anotações logo após a refeição!

Registro alimentar de 3 dias.

Nome: _____

Data: _____/_____/_____ **Dia da semana:** _____

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

ANEXO 10- QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ)

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Nome:_____
Data: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: F ( ) M: ( )
Você trabalha de forma remunerada: ( ) Sim ( ) Não
Quantas horas você trabalha por dia: _____
Quantos anos completos você estudou: _____
De forma geral sua saúde está:
( )Excelente ( ) Muito boa ( )Boa ( )Regular ( )Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que esta sendo feito em diferentes parses ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros parses. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**, **USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:
• atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUlTO mais forte que o normal
• atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respira UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serbiços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar n **BASTANTE** ou aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por semana ( ) Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?
horas: _____ minutos: _____

2a. Em quanto dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal e no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)
dias _____ por **SEMANA** ( ) Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?
horas: _____ minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?
dias _____ por **SEMANA** ( ) Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando **por dia**?
horas: _____ minutos: _____

4a. Estas últimas perguntas são e0m relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia da semana?
horas: _____ minutos: _____

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?
horas: _____ minutos: _____
Fonte: Matsudo et al. Atividade Física e Saúde, 2001.

ANEXO 11- AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Questionário de avaliação dos sintomas gastrointestinais

Nome:_____
Data: ____/____/____ Idade: _____

➔ Com relação aos sintomas gastrointestinais em linhas gerais marque no quadro abaixo de acordo com a escala de 5 pontos.

Escala Likert de 5 pontos:

0	1	2	3	4
Nunca	1 vez por semana	2 a 3 vezes por semana	4 a 6 vezes por semana	Todos os dias da semana

De acordo com a escala acima marque com o X no ponto que equivale ao que sentiu durante esta semana:

Dor abdominal	*0*	1	2	3	4
Distensão abdominal	0	1	2	3	4
Desconforto abdominal	0	1	2	3	4
Flatulência	0	1	2	3	4
Ruídos estomacais ou intestinais digestivos	0	1	2	3	4

GUYONNET, et al, 2007.

ANEXO 12- ESCALA DE BRISTOL

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.

Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Nome:_____ Data:____/____/____

➔ Aponte para a aparência que suas fezes costumaram apresentar durante estes quinze dias:

HEATON, K.W. et al., 1992.