

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

CONSUMO LIPÍDICO NA OBESIDADE GRAVE: ESTUDO DA INTERAÇÃO  
COM POLIMORFISMOS GENÉTICOS E SUA INFLUÊNCIA EM MARCADORES  
METABÓLICOS E DA ASSOCIAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL

Leysimar de Oliveira Siais

RIO DE JANEIRO

Dezembro/2024



UFRJ

CONSUMO LIPÍDICO NA OBESIDADE GRAVE: ESTUDO DA INTERAÇÃO  
COM POLIMORFISMOS GENÉTICOS E SUA INFLUÊNCIA EM MARCADORES  
METABÓLICOS E DA ASSOCIAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL

Leysimar De Oliveira Siais

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de  
Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro,  
como parte dos requisitos necessários à obtenção do  
título de **doutora em Ciências Nutricionais**.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Lopes Rosado

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Taís de Souza Lopes

RIO DE JANEIRO

Dezembro/2024

## CIP - Catalogação na Publicação

D562c DE OLIVEIRA SIAIS, LEYSIMAR  
CONSUMO LIPÍDICO NA OBESIDADE GRAVE: ESTUDO DA  
INTERAÇÃO COM POLIMORFISMOS GENÉTICOS E SUA  
INFLUÊNCIA EM MARCADORES METABÓLICOS E DA ASSOCIAÇÃO  
COM A MICROBIOTA INTESTINAL / LEYSIMAR DE OLIVEIRA  
SIAIS. -- Rio de Janeiro, 2024.  
189 f.

Orientadora: ELIANE LOPES ROSADO.  
Coorientadora: TAÍS DE SOUZA LOPES.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro,  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2024.

1. OBESIDADE. 2. POLIMORFISMO GENÉTICO. 3.  
MICROBIOTA INTESTINAL. 4. CONSUMO LIPÍDICO. I.  
LOPES ROSADO, ELIANE, orient. II. DE SOUZA LOPES,  
TAÍS, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

CONSUMO LIPÍDICO NA OBESIDADE GRAVE: ESTUDO DA INTERAÇÃO  
COM POLIMORFISMOS GENÉTICOS E SUA INFLUÊNCIA EM MARCADORES  
METABÓLICOS E DA ASSOCIAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL

Leysimar De Oliveira Siais

TESE APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO  
(PPGN), DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO TÍTULO DE **DOCTORA EM  
CIÊNCIAS NUTRICIONAIS**.

Examinada por:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Eliane Lopes Rosado  
Universidade Federal do Rio de Janeiro/Instituto de Nutrição Josué de Castro  
Orientadora

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Taís de Souza Lopes  
Universidade Federal do Rio de Janeiro/Instituto de Nutrição Josué de Castro  
Coorientadora

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Carolina Proença da Fonseca  
Instituto Oswaldo Cruz  
Examinadora

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Josefina Bressan  
Universidade Federal de Viçosa  
Examinadora

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Leandro Araújo Lobo  
Universidade Federal de Goiás  
Examinador

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Wilza Arantes Ferreira Peres  
Universidade Federal do Rio de Janeiro/Instituto de Nutrição Josué de Castro  
Examinadora

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Tatiana El-Bacha Porto  
Universidade Federal do Rio de Janeiro/Instituto de Nutrição Josué de Castro  
Examinadora

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL  
Dezembro/2024

*Dedico este trabalho à minha mãe, Leymar, e meu saudoso pai, Lusimar, e avós Maria e Wanderley (in memoriam), que sempre se fizeram presentes com incondicional amor e cujos ensinamentos levo em minha mente e coração.*

## AGRADECIMENTOS

Minha gratidão a Deus é uma constante em meu dia a dia, porém, ressalto aqui a gratidão pelas novas pessoas que Ele pôs em meu caminho que tornaram a jornada mais leve. Foi uma longa trajetória, repleta de afazeres e responsabilidades, e, ainda que, por vezes, a ansiedade e medo tenham sido minha tempestade, a Tua presença foi soberana e me possibilitou andar sobre as águas.

Aos pacientes e equipe do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) e à empresa DASA que possibilitaram a realização deste estudo.

À minha orientadora Dra. Eliane Lopes Rosado, a quem tanto admiro e por me contagiar e inspirar com sua competência e amor pela profissão. Agradeço também por seu apoio e pela segurança transmitidas a mim de que, mesmo com as adversidades, teríamos êxito.

À minha coorientadora Dr<sup>a</sup> Taís de Souza Lopes, pelas imensuráveis contribuições para o meu crescimento profissional, além de apoio, compreensão e direcionamento do processo de busca bibliográfica, bem como pelos ensinamentos a respeito de organização dos estudos acessados.

Ao professor Marcelo Alves, pela grandiosa contribuição tanto na estatística quanto na interpretação dos resultados, tendo acrescentado muito em conhecimento em minha vida acadêmica ao longo do processo.

Aos colegas e docentes da pós-graduação pelas contribuições pertinentes e enriquecedoras, com destaque para minhas amigas Nathalia Cristina de Freitas Costa, Érika Duarte Grangeiro e Hilana Paiva pela parceria, troca de experiências e apoio. Também, à minha amiga e parceira de campo, Vívian Coimbra, ao lado da qual tantos obstáculos foram vencidos e tantas habilidades desenvolvidas. Nossa sintonia e trabalho em equipe foram essenciais para o êxito das coletas de dados, qualidade dos dados e para a elaboração dos resumos e artigos científicos gerados.

À comissão examinadora da presente tese.

Aos meus pais, Lusimar (in memoriam) e Leymar e aos meus avós, Wanderley (in memoriam) e Maria dos Anjos (in memoriam) pela contribuição na minha educação e pelo amor e carinho inesgotáveis. Ao meu pequeno Yorkshire, Luke, pela lealdade, companhia e por preencher meus momentos de alegria.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGN/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **Doutora em Ciências Nutricionais**.

## CONSUMO LIPÍDICO NA OBESIDADE GRAVE: ESTUDO DA INTERAÇÃO COM POLIMORFISMOS GENÉTICOS E SUA INFLUÊNCIA EM MARCADORES METABÓLICOS E DA ASSOCIAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL

Leysimar de Oliveira Siais  
Dezembro/2024

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliane Lopes Rosado  
Coorientadora: Dr<sup>ª</sup> Taís de Souza Lopes

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A obesidade é uma doença complexa e multifatorial, que abrange fatores genéticos e nutricionais. São escassos estudos de associação genética com ingestão lipídica e seus impactos em indicadores metabólicos e microbiana intestinal (MI). **OBJETIVO:** Avaliar a associação entre a ingestão de lipídios e os polimorfismos dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 com a MI em mulheres com obesidade grave. **METODOLOGIA:** Estudo seccional, em mulheres adultas com obesidade grave. As informações de consumo alimentar foram obtidas por meio do recordatório de 24 horas. Foram avaliados exames bioquímicos (perfil lipídico e glicídico) por meio de amostras de sangue coletadas em jejum de 12 horas. A genotipagem foi realizada por reação de PCR em tempo real utilizando ensaios TaqMan. As participantes foram distribuídas em grupos de acordo com genotipagem para as variantes estudadas e conforme a ingestão percentual de lipídios e ácidos graxos saturados (AGS). A análise de MI foi realizada pelo método de sequenciamento ribossomal 16S rRNA. As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software* R versão 4.2.1. **RESULTADOS:** A amostra foi composta por 64 mulheres com obesidade grave. Foram identificadas associações entre os polimorfismos e os gêneros *Collinsella*, *Blautia*, *Agathobacter*, *Enterococcus*, *Candidatus Stoquefichus*, *Peptococcus*, *Adlercreutzia*, *Eubacterium.ruminantium*, *Lachnospiraceae\_UCG.010* e *Monoglobus*, *Mitsuokella*, *Peptococcus* e *Faecalitalea*. Em relação a ingestão lipídica e de AGS, observou-se associação com os gêneros *Eubacterium.brachy*, *Rikenellaceae\_RC9*,



*Butyricimonas, Burkholderia, Clostridia, Roseburia, Erysipelotrichaceae\_UCG.006, Negativibacillus, Colidextribacter, Streptococcus, Actinomyces, Bilophila, Ezakiella, Coprobacter, Paraprevotella, Prevotellaceae\_NK3B31, Eubacterium, Erysipelotrichaceae UCG.003 e Romboutsia.* CONCLUSÃO: O estudo apontou relações entre bactérias consideradas patogênicas com a ingestão adequada de lipídios ou AGS, o que nos remete à busca por possíveis mecanismos para elucidar tal desfecho, considerando o ineditismo do estudo. Ainda, ressalta-se a importância de se intensificar investigações envolvendo genes associados com a obesidade e a MI, devido a escassez de informações e a importância de tais temas na compreensão da fisiopatologia da obesidade e comorbidades.

# FAT INTAKE IN SEVERE OBESITY: STUDY OF THE INTERACTION WITH GENETIC POLYMORPHISMS AND THEIR INTERACTION WITH METABOLIC MARKERS AND GUT MICROBIOTA

Leysimar de Oliveira Siais  
December/2024

Advisors: Professor Eliane Lopes Rosado  
Co-advisor: Professor Taís de Souza Lopes

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Obesity is a complex and multifactorial disease, which encompasses genetic and nutritional factors. There are few studies on genetic association with lipid consumption and its impacts on metabolic indicators and MI. **OBJECTIVE:** To evaluate the association between lipid intake and polymorphisms of the genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 and *ADIPOQ* rs182052 with MI in women with severe obesity. **METHODOLOGY:** Sectional study, in adult women with severe obesity. Food consumption information was obtained through a 24-hour recall. Biochemical tests (lipid and glucose profiles) were evaluated using blood samples collected after a 12-hour fast. Genotyping was performed by real-time PCR using TaqMan assay. The participants were distributed into groups according to genotyping for the variants studied and according to the percentage consumption of lipids and saturated fatty acids (SFA). MI analysis was performed using the 16S rRNA ribosomal sequencing method. Statistical analyzes were performed using R software version 4.2.1. **RESULTS:** The sample consisted of 64 women with severe obesity. Associations were identified between polymorphisms and the genera *Collinsella*, *Blautia*, *Agathobacter*, *Enterococcus*, *Candidatus Stoquefichus*, *Peptococcus*, *Adlercreutzia*, *Eubacterium.ruminantium*, *Lachnospiraceae\_UCG.010*, *Monoglobus*, *Mitsuokella*, *Peptococcus* and *Faecalitalea*. Regarding lipid and SFA consumption, an association was observed with the genera *Eubacterium.brachy*, *Rikenellaceae\_RC9*, *Butyricimonas*, *Burkholderia*, *Clostridia*, *Roseburia*, *Erysipelotrichaceae\_UCG.006*, *Negativibacillus*, *Colidextribacter*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Bilophila*, *Ezakiella*, *Coprobacter*, *Paraprevotella*, *Prevotellaceae\_NK3B31*, *Eubacterium*, *Erysipelotrichaceae UCG.003* and *Romboutsia*. **CONCLUSION:** The study pointed out relationships between bacteria

considered pathogenic and adequate fat intake of or SFA, which leads us to the search for possible mechanisms to elucidate this outcome, considering the novelty of the study. Furthermore, the importance of intensifying investigations involving genes associated with obesity and GM is highlighted, due to the scarcity of information and the importance of such topics in understanding the pathophysiology of obesity and comorbidities.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

ADIPOQ – *Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing*

AGCC - ácidos graxos de cadeia curta

AGMI - Ácido graxo monoinsaturado

AGPI - Ácido graxo poli-insaturado

AGS - Ácido graxo saturado

AGSA – Grupo adequado para a ingestão de ácidos graxos saturados

AGSI - Grupo inadequado para a ingestão de ácidos graxos saturados

AGST1 – 1º tercil de ingestão de ácidos graxos saturados

AGST2 – 2º tercil de ingestão de ácidos graxos saturados

AGST3 – 3º tercil de ingestão de ácidos graxos saturados

AMPK - *Adenosine monophosphate kinase*

CB – Cirurgia Bariátrica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CS – *Classification of Strength* (Força de classificação)

CT - Colesterol total

DCV – Doenças cardiovasculares

DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2 – Diabetes *Mellitus* 2

FIAF - *Fasting-induced adipocyte factor*

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

FTO – *Fat Mass Obesity*

GA – grupo adequado para a ingestão de lipídios totais

GI - grupo inadequado para a ingestão de lipídios totais

GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1*

LT1 – 1º tercil de ingestão de lipídios totais

LT2 – 2º tercil de ingestão de lipídios totais

LT3 - 3º tercil de ingestão de lipídios totais

GV – Gastrectomia vertical

HDL – *High Density Lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance* (Avaliação do modelo de homeostase – Resistência à insulina)

HSD - *Tukey Honest Significant Difference*

HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IAP - *Intestinal alkaline phosphatase*

IL – Interleucina

IMC - Índice de massa corporal

INJC - Instituto de Nutrição Josué de Castro

IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*

IQR – Intervalo interquartílico

ISAK - *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*

LACFAR - Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia

LDL – *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

LEP – Leptin gene

LEPR – Leptin receptor gene

LPS – Lipopolissacarídeos

MI – Microbiota intestinal

MPM – *Multiple-Pass Method*

MRPP – *Multi- response permutation procedure* (Procedimento de Permutação de Resposta Múltipla)

MSM - *Multiple Source Method*

PAR-2 – *Protease activated receptor 2*

PC - Perímetro da cintura

PPAR $\gamma$  - *Peroxisome proliferator activated receptor gamma*

PROCIBA – Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica

PTN - Proteína

R24h – Recordatório de 24 horas

RI - Resistência à insulina

RYGB - *Roux-en-Y gastric bypass*

SNP – *Single nucleotide polymorphism* (Polimorfismo de único nucleotídeo)

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triglicerídeos

TLR-4 - *Toll-like receptor 4*

TNF-  $\alpha$  – *Tumoral necrosis factor alpha* (Fator de necrose tumoral alfa)

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

VIGITEL - Vigilância de Riscos e Fatores de Proteção para Pesquisa de Doenças Crônicas

VLDL – *Very Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de muito baixa densidade)

WHO - *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

WOA - *World Obesity Atlas*

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Tese

**Quadro 1.** Classificação de grau de obesidade conforme o IMC.

**Quadro 2.** Características dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052

**Quadro 3.** Ciclagens (Fast adaptada) do procedimento de genotipagem

**Gráfico 1.** Realização de cirurgia bariátrica no Brasil entre os anos de 2011 e 2022.

**Figura 1.** Esquema geral do estudo.

**Figura 2.** Fluxograma de seleção da amostra

### Artigo 1

**Tabela 1.** Frequência genotípica e alélica da população de estudo.

**Tabela 2.** Perfil lipêmico e glicêmico (Média e IC95%) segundo a presença do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449.

**Tabela 3.** Ingestão calórica e de macronutrientes por grupos com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449.

**Tabela 4.** Riqueza e alfa-diversidade de filós e gêneros da MI por grupos com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449.

**Tabela 5.** Contagem por gêneros da MI segundo a presença do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101.

**Tabela 6.** Gêneros (presença) indicadores de MI por grupos com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052.

**Tabela 7.** Gêneros (abundância) indicadores de MI por grupos com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449.

**Gráfico 1** – Gráfico de contagem dos gêneros bacterianos *Collinsella* e *Moryella*, nos polimorfismos *LEPR* rs1137101 e *LEP* rs7799309.

## Artigo 2

**Tabela 1.** Comparação de medianas de indicadores antropométricos entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

**Tabela 2.** Descrição indicadores antropométricos entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

**Tabela 3.** Comparação de médias de indicadores laboratoriais entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

**Tabela 4.** Comparação de médias de indicadores laboratoriais entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

**Tabela 5.** Ingestão calórica e de macronutrientes por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

**Tabela 6.** Ingestão calórica e de macronutrientes por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

**Tabela 7.** Riqueza e alfa-diversidade de filos e gêneros da MI por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

**Tabela 8.** Riqueza e alfa-diversidade de filos e gêneros da MI por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

**Tabela 9.** Gêneros (presença e abundância) indicadores de MI e Gêneros indicadores de abundância da MI por perfil de ingestão de lipídios e AGS.



**Gráfico 1** – Gráfico da frequência de relato de consistência das fezes por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

**Gráfico 2** – Gráfico da frequência de relato de consistência das fezes por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

**Gráfico 3** – Gráfico de contagem dos gêneros bacterianos *Erysipelotrichaceae* UCG.003, *Dialister*, *Negativibacillus* e *Streptococcus*, todos do filo *Firmicutes* (F), em LI e LA.

## **LISTA DE ANEXOS**

**APÊNDICE I: Parecer Consubstanciado do CEP**

**ANEXO I: Manual de Campo**

**ANEXO II: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)**

**ANEXO III: Termo de autorização de uso de imagem**

**ANEXO IV: Questionário Geral**

**ANEXO V: Questionário de Frequência Alimentar (QFA)**

**ANEXO VI: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)**

**ANEXO VII: Ficha de avaliação antropométrica**

**ANEXO VIII: Escala de Bristol**

**ANEXO IX: Questionário de avaliação dos sintomas gastrointestinal**

**ANEXO X: Recordatório de 24h**

**ANEXO XI: Protocolo para transporte e armazenamento de fezes**

**ANEXO XII: Orientações gerais para exames laboratoriais**

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	24
2.1. Obesidade: Prevalência, definições e tratamentos.....	24
2.2. Consumo alimentar e obesidade.....	27
2.3. Microbiota intestinal.....	28
2.4. Microbiota intestinal e consumo alimentar.....	31
2.5. Microbiota intestinal e obesidade.....	34
2.6. Polimorfismos genéticos e obesidade.....	35
3. JUSTIFICATIVA.....	38
4. PERGUNTA E HIPÓTESE DO ESTUDO TESTADA.....	39
5. OBJETIVO.....	39
5.1. Objetivo geral.....	40
5.2. Objetivos específicos.....	40
6. MATERIAL E MÉTODOS.....	41
6.1. Desenho e população de estudo.....	41
6.2. Avaliação do Consumo Alimentar.....	42
6.3. Avaliação antropométrica.....	43
6.4. Avaliação de prática de atividade física.....	44
6.5. Avaliação laboratorial.....	44
6.6. Genotipagem.....	45
6.6.1. Extração de DNA.....	46
6.7. Análise da microbiota intestinal por meio das fezes.....	46
6.7.1. Sequenciamento ribossomal 16S rRNA.....	47
6.8. Avaliação dos sintomas gastrointestinais e da escala de Bristol.....	48
6.9. Considerações éticas.....	48
6.10. Análise estatística.....	49
7. RESULTADOS .....	51
<b>7.1. Artigo 1 .....</b>	<b>52</b>
<b>7.2. Artigo 2.....</b>	<b>81</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	118
ANEXOS.....	138

## APRESENTAÇÃO

O estudo aqui apresentado é em um recorte do projeto de pesquisa multidisciplinar intitulado “Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica”, da linha de pesquisa de Bioquímica Nutricional, sob coordenação da prof<sup>a</sup> Eliane Lopes Rosado, docente do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Sob a orientação das prof<sup>as</sup> Eliane Lopes Rosado e Taís Lopes, estive envolvida na elaboração de manual de campo e protocolos de pesquisa, bem como à frente da coordenação de campo, em conjunto com a doutoranda Vívian Coimbra. Juntas procedemos na organização de aquisição de materiais e digitação de dados, além de demandas de laboratório. Outras demandas importantes foram recrutamento, treinamento e orientação de discentes de Iniciação Científica.

O presente trabalho objetivou avaliar a associação dos polimorfismos *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 e da ingestão lipídica com o perfil metabólico e composição da microbiota intestinal (MI) de mulheres com obesidade (Apêndice I). Nesse contexto, a presente tese poderá contribuir para conhecimentos adicionais na área da nutrigenética, como a influência de polimorfismos genéticos na MI em mulheres com obesidade, preenchendo atuais lacunas na literatura.

Este trabalho é apresentado nas seguintes seções: resumo (nos idiomas português e inglês), introdução, justificativa, hipótese, objetivos, materiais e métodos, resultados, considerações finais, referências e anexos. Os resultados são apresentados no formato de dois manuscritos, que serão submetidos a periódicos científicos internacionais A.

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade consiste no acúmulo de tecido adiposo, localizado ou generalizado, decorrente do desequilíbrio crônico entre ingestão e gasto energético, associado ou não a distúrbios genéticos ou endócrino-metabólicos (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017; WHO, 2000). A multiplicidade e complexidade dos fatores etiológicos da doença a tornam de difícil controle e, o aumento expressivo da prevalência nas últimas três décadas, a qualifica como um dos principais problemas de saúde pública na atualidade (CONTERNO *et al.*, 2011; WHO, 2016a).

Dentre as características da obesidade, a inflamação crônica no tecido adiposo parece ter papel importante no desenvolvimento de disfunções metabólicas relacionadas à doença. Estudos sugerem que alterações na microbiota intestinal (MI) podem representar um importante fator etiológico no desenvolvimento da obesidade, ao passo que contribui para o processo inflamatório sistêmico e suas comorbidades (SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015; WALTERS; XU; KNIGHT, 2014).

A MI é composta, majoritariamente, por bactérias dos filos *Bacillota* (*Firmicutes*), *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*), *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) e *Pseudomonadota* (*Proteobacteria*), sendo responsável por um número considerável de funções vitais, como a fermentação de componentes dietéticos não digeríveis, síntese de vitaminas essenciais, conversão de colesterol em ácidos biliares e regulação imunológica (LEY *et al.*, 2005; HOOPER; MIDTVEDT; GORDON, 2002; SAMUEL *et al.*, 2008; LEY *et al.*, 2008). Uma vez alterada, a MI pode promover o aumento da absorção de calorias extraídas dos alimentos (HARRIS *et al.*, 2012; LOZUPONE *et al.*, 2012) e do estoque de triglicerídeos (TG) no tecido adiposo, além de redução da saciedade, convergindo para o aumento de consumo energético (CARDINELLI *et al.*, 2015; HARRIS *et al.*, 2012; KRAJMALNIK-BROWN *et al.*, 2012).

Ainda, a homeostase da MI é importante no que tange a imunidade do hospedeiro e controle da inflamação, isso porque o aumento do número de bactérias gram-negativas e da permeabilidade intestinal favorece a inflamação de baixo grau e a endotoxemia metabólica, via aumento da translocação de lipopolissacarídeos (LPS) para a corrente sanguínea (SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015; HARRIS *et al.*, 2012; KRAJMALNIK-BROWN *et al.*, 2012; CARDINELLI *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2016).

Ley *et al.* (2005) observaram aumento de 50% no filo *Bacillota* (*Firmicutes*) proporcional à redução no filo *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*) em animais com obesidade, sugerindo alteração da composição da MI desses quando comparados àqueles sem obesidade. Em humanos, os resultados são controversos, de modo que a associação entre a obesidade e a composição da MI ainda não foi elucidada (SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015; WALTERS; XU; KNIGHT, 2014). Contudo, foi observado que indivíduos com obesidade parecem ter menor proporção de *Bacteroidota* que aqueles sem esta condição e que, mediante perda de peso, houve redução na proporção de *Bacillota* (LEY *et al.*, 2005).

Os tratamentos de escolha para a obesidade compreendem o manejo nutricional, o incentivo à prática de exercício físico e, se necessário, o uso de medicamentos antiobesidade (BRUN *et al.*, 2007; SEGAL; FANDIÑO, 2002). Em casos mais graves de obesidade e/ou mediante o insucesso dos tratamentos supracitados, o paciente pode ser candidato ao tratamento cirúrgico (VASCONCELOS; NETO, 2008).

Estudos de intervenção revelam que mudanças no padrão dietético podem ser eficientes na restauração da MI (WU *et al.*, 2011). As proteínas, lipídios, carboidratos digeríveis e não-digeríveis, probióticos e compostos fenólicos parecem ser um dos principais componentes dietéticos que promovem mudanças na MI, com efeitos secundários sobre o metabolismo do hospedeiro (DAVID *et al.*, 2014). Adicionalmente, dietas restritivas parecem contribuir para a redução da diversidade da MI. Desta forma, a restrição glicídica pode gerar alterações na atividade e abundância de vários grupos de bactérias (SINGH *et al.*, 2017). Em acréscimo, dietas com elevado conteúdo proteico também são capazes de afetar a diversidade e o perfil da MI (DUNCAN *et al.*, 2007). Por fim, o perfil quantitativo e qualitativo dos lipídios dietéticos é igualmente capaz de modificar a composição da MI, peso corporal e até mesmo contribuir com a definição da região de acúmulo de gordura corporal (KIM; KIM; PARK, 2016; HILDEBRANDT *et al.*, 2009; AGUS *et al.*, 2016; BEILHARZ *et al.*, 2018; CANI *et al.*, 2007).

O padrão dietético mediterrâneo, caracterizado pelo elevado ingestão de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), fibras dietéticas, vitaminas e polifenóis, têm demonstrado promover o aumento da diversidade da MI e a abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, bem como a redução do número de *Bacteroides* e

*Clostridium perfringens*. Tal alteração no perfil da MI resulta no aumento da concentração de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) nas fezes, sinalizando a melhora da função da barreira intestinal bem como a redução do risco de inflamação (DAVID *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2011). Por outro lado, a dieta ocidental, que conta com ingestão elevada de gordura saturada, açúcar e proteína, desencadeia uma redução na diversidade da MI, além do aumento de *Bacillota* e redução de *Bacteroidota* (GHOSHAL *et al.*, 2009; CARICILLI *et al.*, 2011; CANI *et al.*, 2008).

Dietas com alto teor de gorduras podem elevar a proporção de bactérias gram-negativas e reduzir a integridade da mucosa intestinal por meio da secreção de mediadores e citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF-  $\alpha$ ), interleucinas (IL)- 1 $\beta$ , IL-4 e IL-13, bem como via PAR-2 (*protease activated receptor 2*), que favorecem a translocação de LPS para circulação (DE WIT *et al.*, 2012; MUJICO *et al.*, 2013), elevando as concentrações séricas de LPS (PATTERSON *et al.*, 2014; SIMÕES *et al.*, 2013).

Achados recentes revelam que não apenas o excesso de lipídios na dieta (>45% do VET), mas também a qualidade do macronutriente consumido (ácidos graxos saturados (AGS), mono (AGMI) ou poli (AGPI)) pode alterar a MI, o peso corporal e o perfil da obesidade, inclusive gordura visceral (AGUS *et al.*, 2016; BEILHARZ *et al.*, 2018; CANI *et al.*, 2007; HILDEBRANDT *et al.*, 2009; KIM; KIM; PARK, 2016). De Wit *et al.*, (2012) observaram que o ingestão elevada em lipídios (>45% do VET), em especial em AGS (>10% do VET), promove maior ganho de peso corporal e aumento na razão *Bacillota/Bacteroidota* (*Firmicutes/Bacteroidetes*), quando comparado ingestão prioritária de AGMI e AGPI. Vale ressaltar que, embora as bactérias do filo *Bacillota* sejam, em sua maioria gram-positivas, não estando, portanto, diretamente associadas ao aumento de LPS circulante, algumas das espécies que compõem o filo *Bacillota* estão relacionadas à inflamação, como a *Mollicutes* (MARQUES *et al.*, 2015). Ademais, o consumo excessivo de calorias pode levar à proliferação do filo em questão, contribuindo para a extração e estocagem mais eficiente de nutrientes, tendo por consequência o ganho de peso corporal (KONEMAN, 2012).

A influência dos fatores genéticos na obesidade é amplamente estudada devido a sua contribuição para o surgimento e agravamento dessa condição. Segundo Duis e Bluter (YAZIGI, 2008), mais de 550 genes individuais estão associados à obesidade. Vale

ressaltar que os mecanismos envolvidos na etiologia da obesidade são diversos. Ao passo que estudos como o de Speliotes *et al.* (2010) mostra forte associação entre 32 loci e o aumento do IMC, nem todos os polimorfismos atuam diretamente em indicadores antropométricos, de modo que, genes envolvidos no sistema leptina-melanocortina podem atuar na regulação da homeostase energética, tendo o aumento de IMC como efeito secundário (CHIURAZZI *et al.*, 2020).

Alguns desses polimorfismos atuam em nível hormonal ou de receptores hormonais como o *LEP* rs7799039 e *LEPR* rs1137101, respectivamente. Estudo conduzido na Tunísia revelou que indivíduos carreadores de dois alelos de risco de diferentes SNPs para os genes *LEP* e *LEPR* tinham consumo energético superior aos demais indivíduos (BOUMAIZA *et al.*, 2012). O polimorfismo do gene *Fat Mass Obesity (FTO)* rs17817449 também é uma variação de provável associação a alterações nas concentrações de grelina e leptina, que podem influenciar no comportamento alimentar (BOUMAIZA *et al.*, 2012; DINA *et al.*, 2007; FRAYLING; TIMPSON; WEEDON, 2007; LOOS, 2011; XI *et al.*, 2012). Finalmente, ainda pouco estudado, o gene *ADIPOQ (Adiponectin, CIQ And Collagen Domain Containing)*, responsável pela codificação da adiponectina, possui relação com o metabolismo da glicose e com a beta-oxidação lipídica, sendo a variação no gene associada a menor secreção do hormônio (ARRIZABALAGA *et al.*, 2014; FILIPPI *et al.*, 2004).

Embora alguns autores abordem as variantes supracitadas, escassos são os estudos que avaliam a relação dos polimorfismos dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 em indivíduos brasileiros com obesidade, especialmente, com uma análise mais profunda em termos de ingestão lipídica e sintomatologia gastrointestinal. Nesse sentido, o presente estudo se propõe a avaliar a associação entre a ingestão de lipídios e esses polimorfismos genéticos com a MI em mulheres com obesidade grave.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Obesidade: Prevalência, definições e tratamentos

A obesidade é considerada uma epidemia de controle desafiador para a saúde pública (ONG *et al.*, 2010). Segundo o *World Obesity Federation* (WOF), é estimado que 51% da população mundial tenha excesso de peso em 2025, e que um a cada quatro indivíduos tenha obesidade (WOF, 2020). O estudo de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) apontou prevalência de 19,8% de obesidade nas capitais brasileiras, com frequência ligeiramente maior nas mulheres (20,7%) do que em homens (18,7%) (VIGITEL, 2023). Em 2015 estimava-se que 0,81% da população brasileira encontrava-se com obesidade grave, o que acarretou gastos de cerca de 200 milhões de reais para o sistema de saúde pública (VIGITEL, 2019).

As consequências econômicas da obesidade e doenças associadas não se limitam aos elevados custos médicos, contabilizando também custos sociais como redução de qualidade de vida, perda de produtividade, incapacidade (levando a aposentadorias precoces) e até óbito. Entre as principais comorbidades destaca-se o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV) e determinados tipos de câncer (DE OLIVEIRA; SANTOS; DA SILVA, 2015). A estimativa, entre os anos de 2008 e 2010 para gastos anuais do Sistema Único de Saúde (SUS) com tratamento de doenças associadas ao sobrepeso e obesidade foi de R\$2,4 bilhões com o tratamento hospitalar e R\$1,2 bilhão com tratamento ambulatorial (FIELD *et al.*, 2001).

Segundo Coutinho e Benchmon (1999), a obesidade grau III (obesidade grave) é uma das principais responsáveis por óbitos no mundo, com taxa de mortalidade 12 vezes mais elevada entre homens de 25 a 40 anos em relação a indivíduos com peso adequado. Ademais, pesquisas apontam que a incidência de doenças associadas à obesidade, como as DCV, renais, hepáticas, ortopédicas, digestivas e DM2, é duas vezes mais elevada em homens e quatro vezes maior em mulheres com obesidade quando comparados à população com massa corporal adequada (BAHIA *et al.*, 2012; BRUN *et al.*, 2007; SEGAL; FANDIÑO, 2002).

A obesidade, decorrente do balanço energético positivo associado a múltiplos fatores etiológicos, consiste em uma doença inflamatória de baixo grau, que pode ser classificada quanto à sua gravidade por meio do cálculo de IMC, conforme demonstrado

no **Quadro 1** (BRUN *et al.*, 2007; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2002; FONTAINE *et al.*, 2003; TAVARES; NUNES; SANTOS, 2010; LEITE; ROCHA; BRANDÃO-NETO, 2010; BATISTA *et al.*, 2012; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

**Quadro 1.** Classificação de grau de obesidade conforme o IMC.

IMC	Classificação
30 a 34,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade grau I
35 a 39,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade grau II
>40 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade grau III

Legenda: IMC: Índice de massa corporal (OMS, 2000).

A interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais, além de desordens endócrinas são condições que contribuem significativamente para a gênese da doença (BRADLEY *et al.*, 2008; PEDERSEN, 2006). Ademais, fatores psicossociais como casamento, óbito do cônjuge, divórcio situações de violência e fatores psicológicos, tais como estresse, depressão e compulsão alimentar, uso de determinados fármacos, tabagismo, alcoolismo e redução de atividade física também apresentam importante implicações na fisiopatologia da obesidade (ARSLAN; ERDUR; AYDIN, 2010; GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

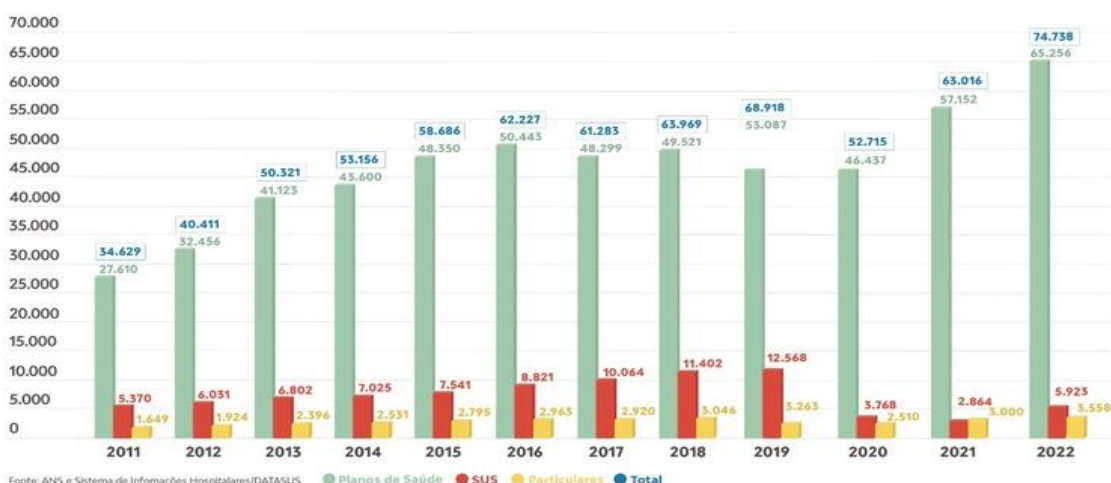
Como linha de base para o manejo da obesidade, destaca-se a relevância da orientação dietética, prática de exercício físico e administração de medicamentos antiobesidade (BRUN *et al.*, 2007; SEGAL; FANDIÑO, 2002). A terapia medicamentosa é indicada apenas para pacientes com obesidade (acima de IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>) ou 25 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades, que não não obtenham êxito frente ao tratamento dietético e à prática de atividades físicas regulares, devendo estar sob monitoramento médico permanente (WHO, 1995).

Em casos mais acentuados de obesidade, o paciente pode ser candidato ao tratamento cirúrgico. Dentre os requisitos para a cirurgia bariátrica e metabólica (CBM) estão: a) IMC igual ou superior a 50 kg/m<sup>2</sup>; b) IMC igual ou superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento longitudinal realizado, com adesão e

respeito aos protocolos clínicos, por tempo mínimo de dois anos; c) IMC igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup> e com comorbidades, sem sucesso no tratamento longitudinal realizado, com adesão e respeito aos protocolos clínicos, por tempo mínimo de dois anos (WHO, 1998).

A CBM é considerada a intervenção de maior eficácia para obesidade grave (GIGANTE, 1997; KOLOTKIN et al., 2001). Estudos demonstram que o tratamento cirúrgico produz perda de peso corporal significativa, além de promover melhora, ou até mesmo remissão, de doenças associadas à obesidade (ABESO, 2021; MENDONÇA; ANJOS, 2004; MOTTA *et al.*, 2004). Estima-se que a CBM resulte em uma redução de peso corporal média de 26-38%, comparados aos 0-3% proporcionados pela mudança no estilo de vida (GIGANTE, 1997; KOLOTKIN *et al.*, 2001). O período em que ocorre maior perda de peso corporal é nos primeiros 12 meses pós cirurgia, podendo haver reganho de peso em 20-50% dos pacientes de acompanhamento em longo prazo (ANDERSON *et al.*, 2001; CHANG *et al.*, 2014; KARLSSON *et al.*, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; PUZZIFERRI *et al.*, 2014). Algumas técnicas cirúrgicas deixaram de ser utilizadas em função das complicações relacionadas ao procedimento, de forma que, atualmente, as técnicas Bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGB, do inglês *Roux-en-Y gastric bypass*) e a gastrectomia vertical (GV) são as duas

## Cirurgias Bariátricas no Brasil 2011-2022



mundialmente mais empregadas. Com cerca de 80 mil registros por ano, o Brasil ocupa a segunda posição de países que mais realizam a CBM no mundo, com esses registros em ascensão (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Realização de cirurgia bariátrica no Brasil entre os anos de 2011 e 2022.

Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (2023) (Disponível em:

<https://sbcbm.org.br/noticias/brasil-registra-aumento-no-numero-de-cirurgias-bariatricas-por-planos-de-saude-brasil-e-queda-pelo-sus/>)

## 2.2 Consumo alimentar e obesidade

Dentre diversos fatores etiológicos, a obesidade também está relacionada aos hábitos alimentares inadequados, sendo o estudo do consumo alimentar de suma importância para esclarecer associações entre dieta e doenças. Lima e Sampaio (2007) observaram ingestão excessiva de lipídios (>30% do VET) em 84% da população de estudo composta por indivíduos brasileiros adultos, de ambos os sexos, com obesidade grave. Diferentemente, Rendeiro *et al.* (2018) identificaram que maior parte dos indivíduos com obesidade, de ambos os sexos, apresentaram ingestão de carboidratos abaixo do recomendado (51,25%) e elevada ingestão proteica (19,94%), bem como ingestão adequada de lipídios (28,31%). No estudo em questão, o consumo alimentar foi avaliado por meio da aplicação de um único recordatório de 24 horas (R24h), sendo considerados os critérios de adequação para macronutrientes os propostos pela WHO (2003): a) carboidratos: 55-75% do VET; b) proteínas: 10-15% do VET; e lipídios: 15-30% do VET. Entretanto, os autores salientam a contribuição de demais fatores na etiologia da obesidade, como o sedentarismo e o fracionamento dietético que, quando reduzido, pode facilitar o acúmulo de gordura corporal, uma vez que reduz a taxa metabólica. Ademais, ressaltam o sub-relato de ingestão como um obstáculo à apuração fidedigna da ingestão alimentar no público estudado.

A qualidade lipídica é um fator de grande importância na dieta, uma vez que a oferta lipídica total da dieta não constitui o único determinante para o armazenamento de gordura. O grau de instauração, posicionamento das duplas ligações e comprimento da cadeia também podem influenciar no metabolismo pós-prandial dos lipídios (CASAS-AGUSTENCH *et al.*, 2009; KRISHNAN; COOPER, 2014). Estudos apontam que os AGS parecem ser mais obesogênicos quando comparados aos AGMI e AGPI, sendo essa diferença atribuída ao efeito térmico e potencial de oxidação. Ademais,

como demonstrado por Lago *et al.* (2016), os lipídios totais e AGS contribuem para o aumento da massa corporal e resistência insulínica, ao passo que os AGMI se demonstraram mais eficientes que os AGPI na redução da RI.

### 2.3 Microbiota Intestinal

O trato gastrointestinal humano é colonizado, do esôfago ao reto, por trilhões de microorganismos como bactérias, vírus e arqueas (WILKINS; REIMER, 2021). A MI é majoritariamente (90%) composta por 2 filos: *Bacillota* e *Bacteroidota* e, sendo o restante composto, pelos filos *Actinomycetota* (*Actinobacteria*), *Pseudomonadota* (*Proteobacteria*) e *Verrucomicrobia*. Apesar dessa composição, há uma ampla diversidade entre indivíduos no que tange o perfil da MI, conferindo variabilidade interindividual (CLEMENTE *et al.*, 2012; JANDHYALA *et al.*, 2015). Além de sua composição, a MI é caracterizada também por aspectos como abundância, diversidade e riqueza (GÉRARD, 2016).

Entende-se por riqueza o número de diferentes microrganismos presentes em uma comunidade, considerando sua posição na escala taxonômica. A riqueza de filos, por exemplo, consiste no número de filos encontrados em uma população específica. Desse modo, quando comparadas duas amostras, pode-se inferir que a que possui mais filos é mais “rica” que a outra. Já a abundância, compara a uniformidade do tamanho da população de cada espécie presente na amostra (KIM *et al.*, 2017). Os índices de diversidade se referem à variação de diferentes espécies presentes na MI, sendo alfa e beta diversidade os principais parâmetros utilizados. A alfa diversidade reflete a diversidade dentro de uma amostra específica, enquanto a beta diversidade avalia a alteração de espécies entre as amostras. Nesta última, é realizada uma contagem do total de espécies únicas em cada uma das amostras, sendo esse quantitativo comparado ao final (WHITTAKER, 1960, 1972). De forma geral, o aumento da riqueza e abundância, reflete no aumento da diversidade (SCHLOSS *et al.*, 2009).

A MI possui uma relação de simbiose com o seu hospedeiro, tendo função crucial na saúde humana por meio da regulação de processos fisiológicos como digestão de alimentos, absorção e metabolização de nutrientes, síntese de vitaminas e ácidos biliares, modulação imunológica e prevenção de propagação de patógenos (FESTI *et al.*, 2014; MARTONI *et al.*, 2015; MIN; RHEE, 2015; TANG; KITAI; HAZEN, 2017;

VILLANUEVA-MILLÁN; PÉREZ-MATUTE; OTEO, 2015). Além disso, a MI contribui para a homeostase energética e o metabolismo glicídico e lipídico (SONNENBURG; BÄCKHED, 2016). A alteração da composição da MI, também conhecida como disbiose, muito além do perfil dessa MI, desencadeia modificações na riqueza e funções microbianas, culminando em distúrbios metabólicos (BIEN; PALAGANI; BOZKO, 2013; KOUTNIKOVA *et al.*, 2019; SHANAHAN, 2013; VRIEZE *et al.*, 2012). A disbiose intestinal tem sido associada a três fenômenos: redução de organismos benéficos, crescimento excessivo de bactérias potencialmente patogênicas e redução de diversidade microbiana (BÄCKHED *et al.*, 2005; DEGRUTTOLA *et al.*, 2016).

Várias condições podem contribuir para a alteração da composição da MI como uso de antibióticos, probióticos e consumo alimentar (SCHOELER; CAESAR, 2019). O impacto do uso de antibióticos na MI, por exemplo, depende de aspectos como duração do tratamento medicamentoso, dosagem, frequência e idade no período de administração (VANDENPLAS *et al.*, 2020). Os distúrbios de maior amplitude no desenvolvimento da MI ocorrem mediante prescrição frequente em idades mais precoces, que é justamente quando o uso de antibióticos está mais fortemente relacionado com o sobrepeso (SHAO *et al.*, 2017). Isso porque a terapia com antibióticos em estágios precoces da vida pode reduzir a abundância de *Bifidobacterium* e elevar a razão *Bacillota/Bacteroidota* (DIERIKX *et al.*, 2020; PANDA *et al.*, 2014). Além disso, o grupo de antibióticos de amplo espectro parece alterar de forma importante a composição da MI por meio da redução da diversidade em mais de 25%. Vale ressaltar que esse efeito prevalece por curto prazo, sendo revertido após a conclusão da farmacoterapia (PANDA *et al.*, 2014). Convém lembrar que o filo *Bacteroidota* abrange, principalmente, bactérias gram negativas, que possuem características fermentativas e atuam, de forma benéfica, na modulação do sistema imune (FURUHASHI *et al.*, 2007). Por outro lado, *Bacillota* conta com gêneros com atividades benéficas de imunomodulação (Ex.: *Clostridium* e *Lactobacillus*) espécies com atividade pró-inflamatória, associadas a doenças crônicas não transmissíveis (Ex.: *Mollicutes*) (YAZIGI, 2008). O aumento do filo *Bacillota* pode ser observado em condições como consumo calórico excessivo e obesidade (FURUHASHI *et al.*, 2007; LAU *et al.*, 2016).

As bactérias que compõem a MI fazem fermentação de fibras no cólon, dando origem a AGCC como acetato, propionato e butirato, que são metabólitos que conferem muitos benefícios à saúde do hospedeiro por meio da regulação de processos metabólicos no intestino, como motilidade intestinal, absorção de nutrientes e funcionalidade da mucosa intestinal, além de serem utilizados como substrato para produção de energia, lipogênese, gliconeogênese e síntese de colesterol (BERGMAN, 1990; CUMMINGS *et al.*, 1987; DEN BESTEN *et al.*, 2013). Os AGCC atuam, ainda, como sinalizadores, principalmente por meio da interação com os receptores de proteína G acoplada, receptores de ácidos graxos livres 2 (GPR43/FFAR2) e 3 (GPR41/FFAR3) (GE *et al.*, 2008; KIMURA *et al.*, 2013; MCNELIS *et al.*, 2015; TOLHURST *et al.*, 2012).

A GPR43 possui ação protetora contra a obesidade induzida por dieta em camundongos (GE *et al.*, 2008; KIMURA *et al.*, 2013; MCNELIS *et al.*, 2015; TOLHURST *et al.*, 2012), e sua ativação nas células L proporciona aumento da secreção de peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1, do inglês *Glucagon-like peptide-1*) e de acetato, induz ação anti-lipolítica, além de melhorar o metabolismo glicídico e lipídico por meio do GRP43 no tecido adiposo branco (CHAMBERS *et al.*, 2015; ROBERTSON *et al.*, 2005; TOLHURST *et al.*, 2012). O GRP41, por sua vez, parece exercer regulação similar no metabolismo, porém por meio da interação com a MI. Por meio do GPR41, a MI regula a secreção de peptídeo YY (PYY), hormônio da saciedade responsável por inibir a motilidade no intestino delgado e suprimir o apetite (SAMUEL *et al.*, 2008).

Os AGCC butirato e propionato demonstraram ativar PPAR $\gamma$  (*Peroxisome proliferator activated receptor gamma*), que pode modular o metabolismo lipídico por meio de alterações no gasto energético e peso corporal, além de redução do acúmulo de triglicerídeos (TG) no fígado (ALEX *et al.*, 2013; DEN BESTEN *et al.*, 2015; GAO *et al.*, 2009). Estudos observam que, em indivíduos com obesidade, o propionato incitou um aumento pós-prandial significativo de PYY e GLP-1 nas células L, que atuam na saciedade e redução da ingestão energética (CHAMBERS *et al.*, 2015).

Outra função de grande relevância dos AGCC é a supressão do fator adipocitário induzido por jejum (FIAF, do inglês *fasting-induced adipocyte factor*), que inibe a ação da enzima lipase lipoproteica (LPL), induzindo o acúmulo de TG nos adipócitos. Paralelamente, a MI reduz a oxidação de ácidos graxos no fígado por meio da supressão

da adenosina monofosfato quinase (AMPK, do inglês *adenosine monophosphate kinase*). A supressão bacteriana de FIAF e AMPK no fígado e músculo esquelético, mediante adesão de dietas ricas em carboidratos e lipídios, leva ao ganho de peso. A concentração elevada de TG no tecido adiposo acarreta hipertrofia das células adiposas, levando à inflamação crônica. Uma vez impedida a maior deposição de TG nos adipócitos, ocorre um acúmulo ectópico de TG em outros órgãos, contribuindo para o desenvolvimento da resistência à insulina (TOKAREK *et al.*, 2021).

De forma geral, os AGCC vem sendo relacionados a efeitos positivos na saúde metabólica (KOH *et al.*, 2016). Evidências com camundongos com obesidade e DM apontam que a suplementação de acetato parece reduzir o ganho de peso e melhorar a intolerância à glicose. Outros estudos experimentais demonstraram que o butirato promove aumento da termogênese, melhora da função da barreira intestinal, efeito protetor contra a obesidade e melhora da homeostase da glicose, podendo este último efeito ser proporcionado também pelo propionato (ARON-WISNEWSKY *et al.*, 2021; DE VADDER *et al.*, 2014; PENG *et al.*, 2009). Ensaios clínicos de menor porte observaram efeitos benéficos de AGCC ou suplementação de fibra no peso corporal (CHAMBERS *et al.*, 2015; NICOLUCCI *et al.*, 2017). Ademais, a ingestão de um precursor de propionato aumenta as concentrações plasmáticas pós-prandiais de PYY e GLP-1 e reduz a ingestão de energia, enquanto o tratamento em longo prazo resulta em redução no ganho de peso (CHAMBERS *et al.*, 2015). O acetato em humanos também é capaz de elevar as concentrações plasmáticas de PYY e GLP-1 (FREELAND; WOLEVER, 2010).

## **2.4 Microbiota intestinal e consumo alimentar**

A composição dietética possui função primordial no metabolismo da MI visto que a comunidade bacteriana pode ser afetada pela dieta. O perfil lipídico da dieta é apontado como sendo de grande relevância no manejo da MI (SCHOELER; CAESAR, 2019). Estudos experimentais têm demonstrado diferença na composição da MI de camundongos que receberam dietas baixas em lipídios quando comparados com o grupo alimentado com dieta elevada nesse macronutriente. Ainda, a qualidade dos lipídios ingeridos parece interferir no perfil da MI (CAESAR *et al.*, 2015; DEVKOTA *et al.*, 2012; JUST *et al.*, 2018; LAM *et al.*, 2015).



Um estudo experimental que teve por objetivo principal comparar o efeito de dietas baixa em lipídios com dietas elevada em lipídio (a base de AGS e AGPI) verificou que os camundongos que receberam dietas com elevado teor de AGS ou ômega-6 apresentaram ganho de peso corporal, e aqueles alimentados com dieta com elevado teor de AGS cursaram com aumento de resistência à insulina, da permeabilidade colônica e inflamação da gordura mesentérica (LAM *et al.*, 2015).

Em outro estudo, também realizado em camundongos, foram comparados os efeitos de uma dieta com elevado teor de lipídios, contendo banha, rica em AGS, com uma dieta isocalórica, também elevada em lipídios, porém à base de óleo de peixe, rico em ômega-3. Os autores observaram que o grupo que recebeu dieta contendo banha apresentou menor diversidade filogenética e abundância de bactérias benéficas como *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Além disso, a dieta à base de banha reduziu a sensibilidade à insulina e aumentou a inflamação no tecido adiposo branco por meio da ativação de receptores do tipo Toll – 4 (TLR-4, do inglês *Toll-like receptor 4*) (CAESAR *et al.*, 2015). Ainda, segundo Kaliannan *et al.* (2015), a MI alterada e a produção de LPS observada com aumento endógeno de ômega-3 se associou com o aumento concomitante da produção e secreção de fosfatase alcalina intestinal (IAP, do inglês *intestinal alkaline phosphatase*), uma enzima da borda em escova intestinal responsável pela manutenção da homeostase microbiana por meio da inibição do crescimento de bactérias patogênicas e desintoxicação por LPS (KALIANNAN *et al.*, 2015; MALO *et al.*, 2010).

O metabolismo de lipídios inclui processos bioquímicos como biossíntese e degradação de frações lipídicas como ácidos graxos, colesterol e TG. Determinadas classes de lipoproteínas podem facilitar o transporte de lipídios da MI para o fígado, órgão no qual esses componentes são prioritariamente metabolizados, e entre o fígado e tecidos periféricos. A obesidade é uma doença que cursa com a desregulação do metabolismo de lipídios, condição que pode resultar em concentrações anormais de lipídios na corrente sanguínea, deposição de gordura ectópica, além de estar associada a doenças metabólicas como doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (DHEADM) e aterosclerose (GRUNDY, 2016; KATSIKI; MIKHAILIDIS; MANTZOROS, 2016). Ainda não foram completamente elucidados os mecanismos pelos quais os ácidos graxos dietéticos afetam a MI. Sabe-se, no entanto, que, embora

maior parte dos lipídios consumidos sejam absorvidos no intestino delgado, a minoria atravessa o trato gastrointestinal e atinge a MI, podendo alterar sua composição (SCHOELER; CAESAR, 2019).

A fibra dietética é um tipo de carboidrato derivado de plantas que não é metabolizado pelo trato digestivo. É um dos componentes dietéticos amplamente estudados e associados à modulação da MI. Os diferentes tipos de carboidratos podem influenciar de maneira distinta a MI, a razão *Bacillota/Bacteroidota* e a diversidade microbiana (YANG *et al.*, 2020). As fibras dietéticas, que são as principais fontes de AGCC, parecem possuir efeito protetor no que tange a manutenção do peso corporal, além de constituir um estímulo à secreção de muco intestinal (CERDÓ *et al.*, 2019; CONLON; BIRD, 2014; CUEVAS-SIERRA *et al.*, 2019; JOHN; MULLIN, 2016; ROSENBAUM; KNIGHT; LEIBEL, 2015). Assim, dietas com muito baixo conteúdo de fibras estão associadas ao aumento da penetrabilidade da camada interna de muco, bem como ao aumento da abundância de bactérias degradantes de mucina (DESAI *et al.*, 2016).

Parece que a falta crônica de fibra dietética na alimentação pode reduzir a diversidade da MI (PRAJAPATI *et al.*, 2015). Em concordância, estudos apontam que uma dieta rica em fibras pode estar associada ao aumento da contagem de *Akkermansia muciniphila*, associada a melhora do estado metabólico em indivíduos com obesidade. Ensaios clínicos diversos mostraram dados consistentes de que dietas ricas em fibras levam ao aumento da abundância fecal de *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Akkermansia sp.*, *Fecalibacterium sp.*, *Roseburia sp.*, *Bacteroides sp.* e *Prevotella sp.* (BENUS *et al.*, 2010; CANDELA *et al.*, 2016; CARVALHO-WELLS *et al.*, 2010; DAO *et al.*, 2016; GARCÍA-PERIS *et al.*, 2012; HOLSCHER *et al.*, 2015; KOVATCHEVA-DATCHARY *et al.*, 2015; TAP *et al.*, 2015). Ademais, dietas enriquecidas com fibras têm demonstrado reduzir a proporção *Bacillota/Bacteroidota* e melhoram a diversidade microbiana intestinal (CANDELA *et al.*, 2016; DE FILIPPO *et al.*, 2010; HOLSCHER *et al.*, 2015; KOVATCHEVA-DATCHARY *et al.*, 2015; TAP *et al.*, 2015).

Com relação ao uso de adoçantes artificiais, alguns estudos associaram essas substâncias a efeitos deletérios na composição da MI, podendo interferir em respostas fisiológicas voltadas para a regulação da homeostase energética (BEARDS; TUOHY;

GIBSON, 2010). Pesquisas com adoçantes artificiais não calóricos como sacarina mostraram efeito sobre a MI, com prejuízo na tolerância à glicose. Outros achados apontam que o consumo de adoçantes à base de acesulfame de potássio contribuíram para o aumento do peso corporal em camundongo, sendo esse resultado também atribuído à perturbação da MI (BIAN *et al.*, 2017; SUEZ *et al.*, 2015).

Os probióticos, que também possuem potencial de alterar a MI, consistem em microorganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, podem conferir benefícios à saúde do hospedeiro, sendo os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* os mais utilizados. Entre os mecanismos pelos quais os probióticos podem alterar a MI estão: produção de AGCC, redução da colonização por bactérias patogênicas, melhora na barreira intestinal, estímulo da produção de peptídeos antimicrobianos, modulação do sistema imunológico e fornecimento de enzimas que não podem ser produzidas pelo hospedeiro, como a beta-galactosidase, por exemplo (BUTEL, 2014; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2006).

## **2.5 Microbiota intestinal e obesidade**

A MI parece contribuir para o desenvolvimento da obesidade por meio da maior eficiência de extração de energia de amidos dietéticos não digeríveis, processos inflamatórios decorrentes da translocação de LPS bacteriano e endotoxemia metabólica e mecanismos hormonais (HERSOU; MØLLER; LOFT, 2016; KHAN *et al.*, 2016; SAAD; SANTOS; PRADA, 2016). Um estudo de Turnbaugh *et al.* (2006) observou aumento das concentrações AGCC e significativamente menos energia restante nas fezes de camundongos obesos quando comparados aos eutróficos.

Embora metade da MI funcional seja similar nos humanos, sua ampla variabilidade interindividual constitui um obstáculo à distinção entre uma MI saudável e do indivíduo com obesidade. Entretanto, o perfil da MI na obesidade parece ser caracterizado por uma redução na diversidade, aumento na abundância de bactérias pró-inflamatórias e redução da abundância de bactérias anti-inflamatórias (ANDOH *et al.*, 2016; TURNBAUGH *et al.*, 2009).

O conceito de disbiose intestinal no contexto da obesidade foi de abordagem pioneira de Ley *et al.* (2005), que observaram MI composta por 50% menos

*Bacteroidota* (e proporcionalmente mais *Bacillota*) em camundongos com obesidade comparados aos eutróficos. Posteriormente, estudos experimentais e com humanos corroboraram a respeito deste achado de que na obesidade haveria uma redução de *Bacteroidota*, seguida de um aumento de *Bacillota*. Entretanto, outros trabalhos conduzidos com humanos encontraram relação oposta, sugerindo que a razão *Bacillota/Bacteroidota* não deve ser considerada determinante na obesidade humana (JANDHYALA *et al.*, 2015; WALTERS; XU; KNIGHT, 2014). O perfil da MI na obesidade possui uma tendência a promover a elevação de grelina, hormônio orexígeno associado ao aumento da ingestão alimentar, e redução das concentrações de GLP-1 e PYY, ambos secretados pelas células L do intestino e mediadores da sensação de saciedade. Ademais, GLP-1 consiste em um importante fator estimulante de insulina, justificando o porquê de distúrbios nas concentrações do hormônio levarem à resistência à insulina (GOMES; HOFFMANN; MOTA, 2018).

## **2.6 Polimorfismos genéticos e obesidade**

Com a evolução da tecnologia genômica, grandes avanços vêm sendo alcançados no estudo da genética na obesidade (MARTI; MARTINEZ, 2006). As diferenças genéticas humanas podem se manifestar na forma de *single nucleotide polymorphism* (SNP), polimorfismos de número de cópias e combinações específicas de alelos (haplótipos) (MARTI; MARTINEZ, 2006; OCHOA *et al.*, 2007).

Uma série de variantes genéticas em loci-chave podem ser herdadas pelos indivíduos. Ainda, embora fatores ambientais possam ser alterados no curto prazo, essa possibilidade não se estende aos fatores genéticos, que são mantidos, podendo interagir (MARTI; MARTINEZ-GONZÁLEZ; MARTINEZ, 2008). As interações genótipo-ambiente surgem quando a resposta de um fenótipo, como o peso corporal, a exposições ambientais, como a superalimentação, depende de antecedentes genéticos do indivíduo (MARTI; MARTINEZ, 2006). Dentre os inúmeros genes associados com o peso corporal, alguns merecem destaque por estarem associados com consumo e comportamentos alimentares e resistência à insulina, os quais serão abordados na presente tese.

O gene *FTO* é expresso no hipotálamo, região responsável pelo controle do apetite, e possui função importante manutenção da homeostase energética, demetilação

de ácido nucleico e regulação de gordura corporal via lipólise (FREDRIKSSON *et al.*, 2008; GERKEN *et al.*, 2007; STRATIGOPOULOS *et al.*, 2008). Variações nesse gene, como a rs17817449, são amplamente estudadas por suas associações com a obesidade. Vários estudos têm subsidiado a relação da variante rs17817449 com indicadores antropométricos (peso corporal, IMC, gordura corporal e perímetro de cintura). Entretanto, Benedict *et al.* (2014) sugeriu que a variante estaria mais associada às sensações de fome e saciedade ao observar que indivíduos com o polimorfismo apresentaram maiores concentrações de grelina e menores de leptina, independentemente da adiposidade corporal. Em indivíduos adultos caucasianos com sobrepeso e obesidade, o alelo de risco deste SNP foi associado não apenas a maior sensação de fome, como à maior ingestão de alimentos ricos em gorduras e amido refinado.

Outra variante, a *LEP* rs7799039, pode modificar a função do hormônio, sendo responsável por alterações no controle da saciedade (BOUMAIZA *et al.*, 2012; HOFFSTEDT *et al.*, 2002; SHABANA; HASNAIN, 2016). Estudos corroboram que indivíduos com genótipo AA estão mais propensos a apresentar concentrações elevadas de leptina, podendo essa diferença chegar ao dobro dos níveis do hormônio se comparada aos demais genótipos (AG e GG) (DAGDAN *et al.*, 2018; HOFFSTEDT *et al.*, 2002). Por outro lado, enquanto o genótipo AA esteve associado a maior ingestão de energia por indivíduos da Tunísia, gestantes brasileiras carreadoras do alelo A demonstraram menor consumo alimentar (BOUMAIZA *et al.*, 2012; MARTINS *et al.*, 2017).

Relatos de elevadas concentrações de leptina podem ser observados, também, no gene *LEPR* rs1137101. Um estudo com mulheres caucasianas encontrou maior IMC, gordura corporal e concentrações do hormônio anorexígeno entre aquelas com o alelo G (QUINTON *et al.*, 2001). Diferentemente, Raskiliene *et al.* (2021) não observaram diferença significativa nos indicadores antropométricos e concentrações de leptina entre os genótipos.

A adiponectina, um potente sensibilizador de insulina, expresso no tecido adiposo, regula a homeostase energética e tolerância de glicose no músculo e fígado (YAMAUCHI *et al.*, 2001). Nos indivíduos com obesidade, as concentrações desse hormônio estão reduzidas, desencadeando papel importante na resistência à insulina,

DM tipo 2 e síndrome metabólica (DUNCAN *et al.*, 2004; RYO *et al.*, 2004; WEYER *et al.*, 2001). O estudo de Guzman-Ornelas *et al.* (2012) sugeriu associação entre variantes no gene *ADIPOQ* e o estoque de gordura corporal em adultos com obesidade. Diferentemente, em mexicanos mestiços, não foi observada relação entre polimorfismos no gene e a obesidade. Especificamente o rs182052, foi associado com o aumento do risco de prevalência de obesidade em mulheres coreanas, porém sem interação aparente com consumo alimentar, IMC e gordura corporal, indicando que o polimorfismo teria maior impacto sobre os indicadores relacionados à obesidade que no consumo alimentar (DOO; KIM, 2010). AlSaleh *et al.* (2011) sugeriram uma possível interação entre variantes no gene *ADIPOQ* e a ingestão dietética de gordura insaturada, podendo influenciar nas concentrações séricas de adiponectina na ausência de alterações significativas na massa gordurosa. As características dos genes estudados estão descritas no **quadro 2**.

**Quadro 2.** Características dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052

Gene	dbSNP# (localização)	Alelos possíveis	Alelo de risco	Função dos genes
<i>FTO</i>	rs17817449 (16q12.2)	T/G	G	Codificação de enzimas que participam da demetilação e reparação do RNA e DNA como 2-oxoglutarato (2-OG)-dependente dioxigenases, demetilase de adenosina de ácido ribonucleico, sendo importante para a regulação epigenética.
<i>LEP</i>	rs7799039 (7q32.1)	A/G	A	Codificação do hormônio leptina e modulação do metabolismo da glicose e lipídios, da angiogênese, da imunidade e da homeostase da pressão arterial.
<i>LEPR</i>	rs1137101 (1p31.3)	A/G	A	Codificação dos receptores transmembranares de leptina e regulação da ingestão alimentar, com efeito anorexígeno, e gasto energético.
<i>ADIPOQ</i>	rs182052 (3q27.3)	A/G	A	Codificação de adiponectina

Abreviações: *LEP*: leptin gene; *LEPR*: leptin receptor gene; *ADIPOQ*: Adiponectin gene; *FTO*: Fat mass and obesity-associated gene; SNP: single nucleotide polymorphism; RNA: ribonucleic acid; DNA: deoxyribonucleic acid.

Fonte: Gerken *et al.*, 2007; Menezes *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023; Zhao; Zhao, 2011.

### 3 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma doença que vem aumentando expressivamente nas últimas décadas, sendo considerada um problema de saúde pública mundial. Sua natureza complexa e multifatorial constitui um obstáculo ao seu controle, de modo que ainda não há estratégias clínico-nutricionais suficientes para intervir de forma efetiva no tratamento desta doença.

A MI, bem como os fatores genéticos, parecem de grande relevância no que tange a etiologia da obesidade, uma vez que ambos podem exercer função reguladora sobre o controle metabólico e peso corporal.

Ademais, fatores dietéticos são capazes de modular a MI, interferindo no controle da obesidade, da inflamação e da sintomatologia gastrointestinal. Similarmente, a interação genética com fatores ambientais pode atuar como um dos determinantes de indicadores antropométricos e ingestão energética, provavelmente via alteração de hormônio associados às sensações de fome e saciedade. Contudo ainda são escassos estudos envolvendo humanos, especialmente com obesidade grave, em que seja estabelecida a relação entre a MI e/ou polimorfismos genéticos com o consumo alimentar. Vale ressaltar que os polimorfismos foram selecionados, considerando elevada prevalência dos mesmos, somada à falta de evidências científicas na população brasileira, que se caracteriza pela sua miscigenação.

Nesse contexto, o estudo tem por objetivo discriminar a ingestão lipídica, particularmente de lipídios totais e ácidos graxos saturados (AGS), e os polimorfismos dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052, em mulheres com obesidade grave, associando variáveis não apenas dietéticas, mas também metabólicas e antropométricas, com a MI destas participantes. Ressalta-se a escassez de estudos com a completude de variáveis avaliadas e, portanto, com importante contribuição para o reconhecimento dos fatores associados a um problema de saúde pública crescente: a obesidade grave.

## 4 Perguntas e Hipóteses de estudo

**4.1** A presença dos alelos de risco para os genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 poderia alterar o perfil metabólico, a ingestão de gordura e a microbiota intestinal de mulheres com obesidade grave?

**H1:** Mulheres com obesidade grave e com polimorfismos genéticos para os genes estudados apresentam MI com aumento da menor riqueza e alfa-diversidade microbiana, além de parâmetros metabólicos alterados e ingestão lipídica inadequada.

**H0:** Mulheres com obesidade com polimorfismos genéticos para os genes estudados não apresentam alteração no perfil metabólico, de consumo alimentar, nem de MI.

**4.2** O tipo e a quantidade de lipídio ingerido pode influenciar os parâmetros metabólicos e o perfil da microbiota intestinal em mulheres com obesidade grave?

**H1:** Mulheres com obesidade grave e elevada ingestão lipídica, particularmente de AGS, apresentam MI com menor riqueza e alfa-diversidade microbiana, além de parâmetros metabólicos alterados.

**H0:** Alterações no consumo dietético, com maior proporção de lipídios, em mulheres com obesidade grave, não apresentam influência na riqueza e alfa-diversidade na MI, tampouco nos parâmetros metabólicos.



## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo geral**

Avaliar a associação dos polimorfismos dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 com a ingestão lipídica nos parâmetros metabólicos e na MI de mulheres com obesidade grave.

### **5.2 Objetivos específicos**

Em mulheres com obesidade:

1. Estimar a ingestão de energia e nutrientes;
2. Analisar a sintomatologia gastrointestinal e a composição da MI;
3. Estimar a associação entre a ingestão de lipídios e suas frações com o perfil da MI;
4. Relacionar a ingestão de calorias e lipídios com o perfil da MI;
5. Avaliar a prevalência genotípica e alélica de *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052;
6. Relacionar a presença dos alelos de risco dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 com o consumo de lipídios totais e AGS e composição da MI.

## **6 MATERIAL E MÉTODOS**

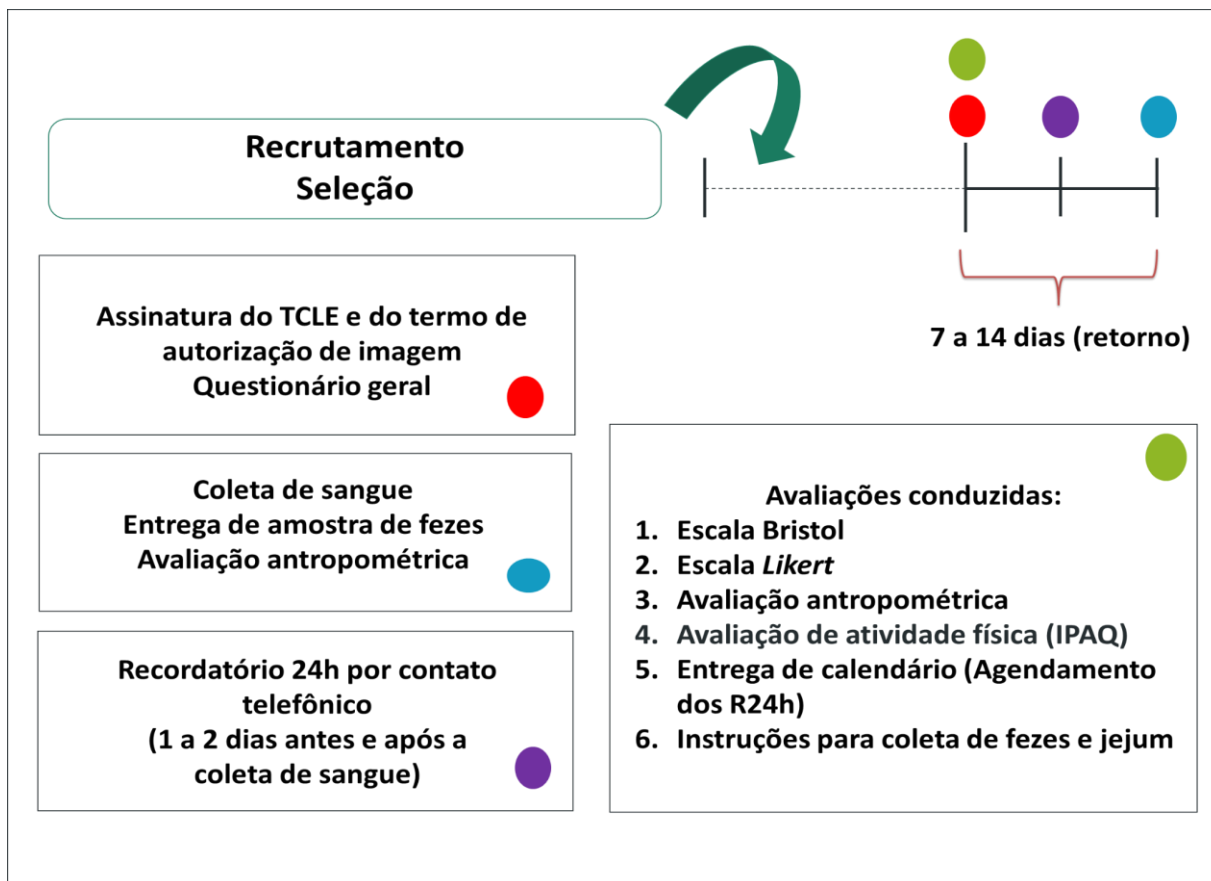
### **6.1 Desenho e população de estudo**

Trata-se de um estudo seccional realizado com mulheres com obesidade graus II e III (IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) (WHO, 1998) que estavam em acompanhamento multiprofissional, inclusive nutricional, pelo Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica (PROCIBA/ HUCFF/ UFRJ), no município do Rio de Janeiro.

Trata-se de amostra por conveniência não sendo consideradas elegíveis mulheres gestantes/lactantes, tabagistas, com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, em tratamento oncológico e uso de medicamentos e/ou suplementos que interfiram na composição da MI, como antibióticos. Foram excluídas do estudo participantes que não cumpriram as etapas propostas pelo protocolo de pesquisa ou apresentaram intercorrências que inviabilizaram sua participação.

A abordagem das participantes da pesquisa que compõem a amostra do presente estudo foi realizada em sala de espera ou por contato telefônico. Seguiu-se com agendamento das mulheres que concordaram em participar da pesquisa para que recebessem explicação detalhada a respeito do estudo e sua relevância. Estas foram convidadas para participar da pesquisa e, ainda, assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Ademais, receberam orientações acerca do preenchimento dos questionários de consumo alimentar fornecidos, bem como do procedimento para coleta de amostra de fezes e preparo para coleta de sangue, que foi realizada na consulta seguinte a este encontro. Também foram aplicados, por profissionais previamente treinados, questionários voltados à obtenção de dados socioeconômicos e dietéticos e avaliação da prática de atividade física e sintomatologia gastrointestinal.



**Figura 1.** Esquema geral do estudo.

Legenda: TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido; R24h – Recordatório de 24 horas.

## 6.2 Avaliação do Consumo Alimentar

As informações de consumo alimentar foram obtidas por meio da aplicação de dois recordatórios de 24 horas (R24h), via telefone, por equipe devidamente treinada, em dias não consecutivos. Tal inquérito alimentar permite a obtenção de informações sobre o consumo alimentar atual, por meio do registro de todos os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior à aplicação dos R24h (WILLETT, 1998). Como material auxiliar, visando uma coleta de dados mais precisa em termos de quantidade, foi utilizado álbum fotográfico com medidas caseiras via compartilhamento de tela em videoconferência ou de fotos pelo aplicativo WhatsApp® (SOUZA *et al.*, 2016).

O Método das Múltiplas Passagens (*Multiple-Pass Method* - MPM), Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, foi empregado para minimizar o erro na mensuração do consumo alimentar, ao estimular a memória do respondente

(STEINFELDT; ANAND; MURAYI, 2013), por meio da aplicação do R24h, em cinco passos: (a) listagem rápida dos alimentos e bebidas consumidas ao longo de todo o dia anterior; (b) questionamentos sobre aqueles alimentos que são frequentemente omitidos; (c) detalhamento do horário, local e ocasião de consumo de cada alimento; (d) descrição detalhada sobre os alimentos mencionados e respectivas quantidades, revendo as informações sobre o horário e ocasião de consumo; (e) revisão das informações relatadas e sondagem sobre aqueles alimentos que poderiam ter sido consumidos e não foram mencionados (CONWAY *et al.*, 2003).

A digitação dos R24h foi realizada no programa New Brazil Nutri REC24h v.2 (NÚCLEO DE EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA DA NUTRIÇÃO (NEBIN), 2018) e, para a obtenção da composição centesimal dos alimentos, foi utilizada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos v.7.2 (TBCA, 2020). O *software* SAS *On Demand* foi utilizado para estimar a quantidade de calorias e nutrientes ingeridos. A ingestão usual foi estimada segundo o *Multiple Source Method* (MSM) (HARTTIG *et al.*, 2011), que consiste em um cálculo de três passos: a) estimativa de probabilidade de consumo de um alimento ou nutriente em um dia por meio de um modelo de regressão; b) cálculo de ingestão usual dos dias reportados pelos R24h, aplicando o modelo de regressão linear; c) estimativa de consumo usual diário para cada indivíduo pela multiplicação dos passos a e b.

### **6.3 Avaliação antropométrica**

Para a avaliação da massa corporal foi utilizada balança eletrônica Chorder®, modelo MS 3830, com capacidade de 300 kg e precisão de 0,1kg, devendo a paciente estar descalça no momento da verificação da medida. Ainda com a paciente descalça, com os pés unidos, braços relaxados e cabeça no plano de Frankfurt (WHO, 1995), com o auxílio de um antropômetro portátil Altorexata®, foi medida sua estatura. O IMC foi calculado pela fórmula “massa corporal (kg) / estatura (m<sup>2</sup>)” e a classificação, realizada de acordo com os pontos de corte propostos pela WHO (1998).

O perímetro de cintura foi avaliado utilizando trena antropométrica inelástica e inextensível, com extensão total de dois metros e precisão de 1 mm, da marca

Cescorf® no menor perímetro entre a última costela e a crista ilíaca (adaptado para indivíduos com obesidade). A medida foi realizada em duplicata e de forma não consecutiva (LOHMAN, 1988).

#### **6.4 Avaliação de prática de atividade física**

A atividade física foi avaliada por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (ANEXO IV). A versão utilizada (curta) é composta por sete questões abertas, que permitem estimar o tempo semanal empregado em atividades físicas de intensidade moderada e vigorosa, em diferentes atividades cotidianas, inclusive serviços domésticos e lazer, além do tempo gasto em atividades passivas e de inatividade física (HALLAL; VICTORA, 2004).

Para classificação das participantes quanto ao nível de atividade física, foi considerado somente quando realizadas por pelo menos 10 minutos contínuos, o tempo total de duração e a frequência na semana em que era realizada essa atividade. O tempo total foi calculado em minutos / semana e as participantes foram classificadas em:

- Muito ativa: atividades vigorosas  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão ou  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão de atividade vigorosa +  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão de atividade moderada ou caminhada.
- Ativa:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão de atividade vigorosa ou  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão de atividade moderada ou caminhada ou  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 150$  minutos/sem de qualquer atividade.
- Insuficientemente ativa: atividade física insuficiente para ser considerada ativa e, pelo menos, 5 dias/semana ou 150min/semana de atividade física.
- Sedentária: que não realiza nenhuma atividade física por, pelo menos, 10 minutos contínuos durante a semana.

#### **6.5 Avaliação laboratorial**

As amostras de sangue foram coletadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ, por profissionais devidamente treinados, no período da manhã, após jejum noturno de 12 horas. Foram avaliados lipidograma (colesterol total (CT), triglicérides (TG), LDL-c, HDL-colesterol (HDL-c), VLDL-colesterol (VLDL-c)), glicemia, insulina, hemoglobina glicada

(HbA1c) para caracterização das participantes.

A lipemia (TG, CT e HDL-c) foi avaliada pelo método enzimático-colorimétrico por meio dos kits comerciais CELM® e KATAL® (MCGOWAN *et al.*, 1983, 1983; RICHMOND, 1973), e o VLDL-c e LDL-c foram calculados (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A resistência à insulina foi estimada utilizando-se o índice Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR).

## 6.6 Genotipagem

### 6.6.1 Extração de DNA

A primeira etapa para a genotipagem consistiu na extração de DNA (ácido desoxirribonucleico), que foi realizada a partir de amostras de sangue integral, segundo o protocolo do fabricante do kit comercial utilizado (QIAamp DNA Mini Kit (250) – Qiagen(R), Hilden, Germany, UE)), no Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz, conforme o protocolo.

A segunda etapa, realizada no Laboratório de Bioquímica Nutricional da UFRJ, consistiu na avaliação dos polimorfismos (*FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052), realizada por meio de reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR in real time). As variações foram detectadas pelo ensaio de genotipagem com sonda TaqMan™. O equipamento *Step One Plus*™<sup>TM</sup> foi utilizado para a amplificação. Informações a respeito da ciclagem podem ser observadas na tabela 2. Já a identificação dos genótipos foi realizada por meio do software Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR SDS 2.3 (Foster City, California, USA).

**Quadro 3.** Ciclagens (Fast adaptada) do procedimento de genotipagem

<b>Ciclagem</b>	<b>Tempo</b>
25°C	30s
95°C	20s
95°C	3s
60°C	90s
25°C	30s
<b>Duração (horas)</b>	1h52

Abreviações: s: segundos; °C: graus *Celsius*.

Finalmente, calculamos as frequências genotípicas e alélicas. As frequências foram calculadas conforme as equações abaixo (HARDY, 1908):

$$Freq.genotípica = \frac{(n \text{ do genótipo avaliado} \times 100)}{n \text{ total da amostra}}$$

$$Freq.alélica = \frac{(2x n \text{ de homozigoto} + n \text{ de heterozigoto})}{2x \text{ total da população}} \times 100$$

### 6.7 Análise da microbiota por meio das fezes

Cada participante recebeu um kit PROBIOME, fornecido pela BiomeHub, contendo um tubo com 1,0mL de solução estabilizante estéril, um *swab* estéril, acessório para coleta de fezes, embalagem plástica para transporte da amostra e envelope com plástico bolha para postagem. Junto ao kit, as mulheres receberam instruções sobre como proceder com a coleta, manuseio, armazenamento e transporte da amostra de forma adequada, evitando alterações na comunidade microbiana.

Com o auxílio do acessório, era realizada a coleta de fezes, de modo a prevenir seu contato com a urina. Uma vez coletadas, a participante introduziu o *swab* nas fezes recém emitidas, coletando resíduo da amostra e colocando-o no tubo (com a solução estabilizante), quebrando sua haste. Assim, o tubo era fechado corretamente e movimentos de inversão foram feitos por um minuto. O tubo seguiu para o envelope, no qual foi entregue à equipe responsável pela coleta de dados e, enviada ao laboratório Neopropecta/BiomeHub, da empresa DASA, localizada em Florianópolis, onde foram realizados os procedimentos de extração de DNA (*deoxyribonucleic acid*) e sequenciamento ribossomal 16S rRNA para análise do perfil da MI.

Cabe ressaltar que as participantes receberam as instruções sobre todo o processo verbalmente, em forma de passo a passo ilustrado e via link do vídeo elaborado pela própria empresa BIOMEHUB. Ainda, foram orientadas a realizar a coleta, preferencialmente, na data estipulada para entrega e demais etapas do estudo, evitando, assim, que a amostra chegasse à Florianópolis fora da validade. No ato da

entrega da amostra, as mulheres preencheram e assinaram o formulário disponibilizado pela DASA.

### 6.7.1 Sequenciamento ribossomal 16S rRNA

Trata-se de um método de sequenciamento de larga escala que permite, por meio de análises de bioinformática denominadas “*pipelines*”, a identificação e classificação dos microrganismos de acordo com a taxonomia. Essa organização hierárquica compreende sete níveis: Reino, Filo, Classe, Ordem, Família, Gênero e Espécie, sendo o último o mais específico e, portanto, mais preciso. Contudo, considerando a diversidade biológica, bem como a existência de microrganismos desconhecidos, informações a respeito dos níveis mais abrangentes constituem achados importantes (BIOMEHUB, 2019).

Tendo por bases a lise térmica, enzimática, emprego do tiocianato de guanidina e captura por *beads* magnéticas, o método *in house* foi empregado para extração de DNA. A amplificação do gene 16S rRNA foi realizada na região V3/V4, em sistema de PCR em duas etapas pela *Neoprosecta Microbiome Technologies*. A técnica fluorimétrica Qubit (Invitrogen, USA) e qPCR, utilizando Kapa Library Quantification Kit (Kapa Biosystems, Wobum, MA), foram utilizadas para quantificar as bibliotecas de amplicon, previamente unidas em um *pool*. O equipamento *MiSeq* (Illumina Inc., USA) foi utilizado para a realização do sequenciamento e algoritmos de denoise foram aplicados pelo *software* DADA2, v.2023.5, sendo removidas as 30 primeiras bases de cada read de tamanho equivalente a 250pb, para a modelação e correção de *amplicons* sequenciados (CALLAHAN *et al.*, 2016; CRUZ; CHRISTOFF; DE OLIVEIRA, 2021). As sequências obtidas foram processadas por um pipeline de bioinformática de última geração, *QIIME 2* v.2023.5, com profundidade de 100.000 *reads*/amostra (BOLYEN *et al.*, 2019). O alinhamento das ASV (*Amplicon Sequence Variant*) foi utilizada para a obtenção da inferência filogenética, com apoio do *software* MAFFT *Multiple Sequence Alignment* v.7, enquanto o cálculo de verossimilhança foi obtido por meio do *software* FastFree v.2 (KATO; STANDLEY, 2013; PRICE; DEHAL; ARKIN, 2010). A classificação das ASV se deu por agrupamento de sequências idênticas, realizada pelo pacote de bibliotecas *Scikit-learn*, com base no banco de dados públicos SILVA v.138 (PEDREGOSA *et al.*, 2011;



QUAST *et al.*, 2013). Os seguintes componentes da MI foram avaliados: a) alfa diversidade: índice de *Shannon*, *Evenness*, *Faith*, *Observed*; e b) beta-diversidade: *Unweighted unifrac*, *Weighted unifrac*, *Jaccard* e *Bray-Curtis*. Para ambas as grandezas foi considerada a profundidade de 5.000 *reads* (MANDAL *et al.*, 2015). Por fim, os dados inerentes às sequências encontradas, automaticamente fornecidos pelo sistema operacional da *BiomeHub* no formato *.qza*, foram descompactados e incluídos no *QIIME 2 View* (<https://view.qiime2.org/>) para visualização.

### **6.8 Avaliação dos sintomas gastrointestinais e da escala de Bristol**

A avaliação dos sintomas gastrointestinais (dor, desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência, ruídos estomacais ou intestinais) e a frequência em que ocorrem foi realizada por meio da escala *Likert* de cinco pontos, que varia de 0 (nunca), 1 ponto (até 2 vezes na semana), 2 pontos (3 ou 4 vezes na semana), 3 pontos (5 e 6 vezes na semana) e 4 pontos (todos os dias da semana). Os resultados foram avaliados por meio de escore, resultado do somatório total da pontuação dos itens avaliados, podendo variar de 0 a 16 pontos (TROJAN; SIPRAKI, 2015). A escala de Bristol foi aplicada para avaliar a consistência das fezes das participantes, por meio de figuras que ilustram sete diferentes tipos de fezes, sendo os tipos de fezes classificados como: fezes líquidas (tipos 1 e 2), normais (tipos 3, 4 e 5) e endurecidas (tipos 6 e 7) (HEATON *et al.*, 1992).

### **6.9 Considerações éticas**

O presente estudo constitui um recorte de um trabalho maior intitulado “Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), sob o protocolo de aprovação nº 3.475.044 em 29/06/2019. A presente pesquisa respeita os princípios éticos de não maleficência, beneficência, justiça e autonomia, contidos na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 1996 - Resolução nº196/96). Ressalta-se que a proposta foi elaborada sob os respaldos das orientações presentes na Resolução do Conselho Nacional de Saúde No 466/2012, que regulamenta as

Diretrizes e Normas sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

### 6.10 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como medianas e intervalo interquartílicos (IQRs) e, as variáveis categóricas, como frequências absolutas e relativas. As comparações entre os estratos de ingestão de gordura foram executadas ou com Testes U de *Mann-Whitney* ou com testes Chi-quadrado para variáveis numéricas contínuas e nominais categóricas, respectivamente. Para inferências de medidas sociodemográficas, clínicas, genótípicas, de riqueza e diversidade microbiana e da razão entre os filos *Bacillota* e *Bacteroidota*, modelos lineares múltiplos de efeitos fixos foram ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (e.g., idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ).

De forma semelhante, para inferências de contagens/proporções de filos e gêneros de microorganismos do trato intestinal, foram empregados, ou modelos binomiais negativos múltiplos inflacionados por zeros (log-link) de efeitos fixos (contagens), ponderados (i.e., pesos individuais inversamente proporcionais à profundidade de sequenciamento ou o número de leituras sequenciadas), ou modelos beta múltiplos inflacionados por zeros (proporções) de efeitos fixos. Novamente, foram incluídas nos componentes sistemáticos desses modelos variáveis de confusão (e.g., idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ). Os resultados, independentemente do modelo usado na inferência, foram apresentados graficamente para os efeitos marginais médios estimados e seus intervalos de confiança de 95%, onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios. O método *Tukey Honest Significant Difference* (HSD) foi utilizado para corrigir os valores de p sempre que necessário (i.e., quando o número de comparações foi  $\geq 3$ ). Para testar a diferença entre os grupos de ingestão de lipídios totais e AGS e de polimorfismos genéticos na resolução taxonômica (filo e gênero) das unidades amostrais, utilizou-se análise de similaridades (ANOSIM) a partir de matrizes de dissimilaridade produzida pelas distâncias de *Bray-Curtis* (contagens) ou de Sorensen (presença ou ausência).

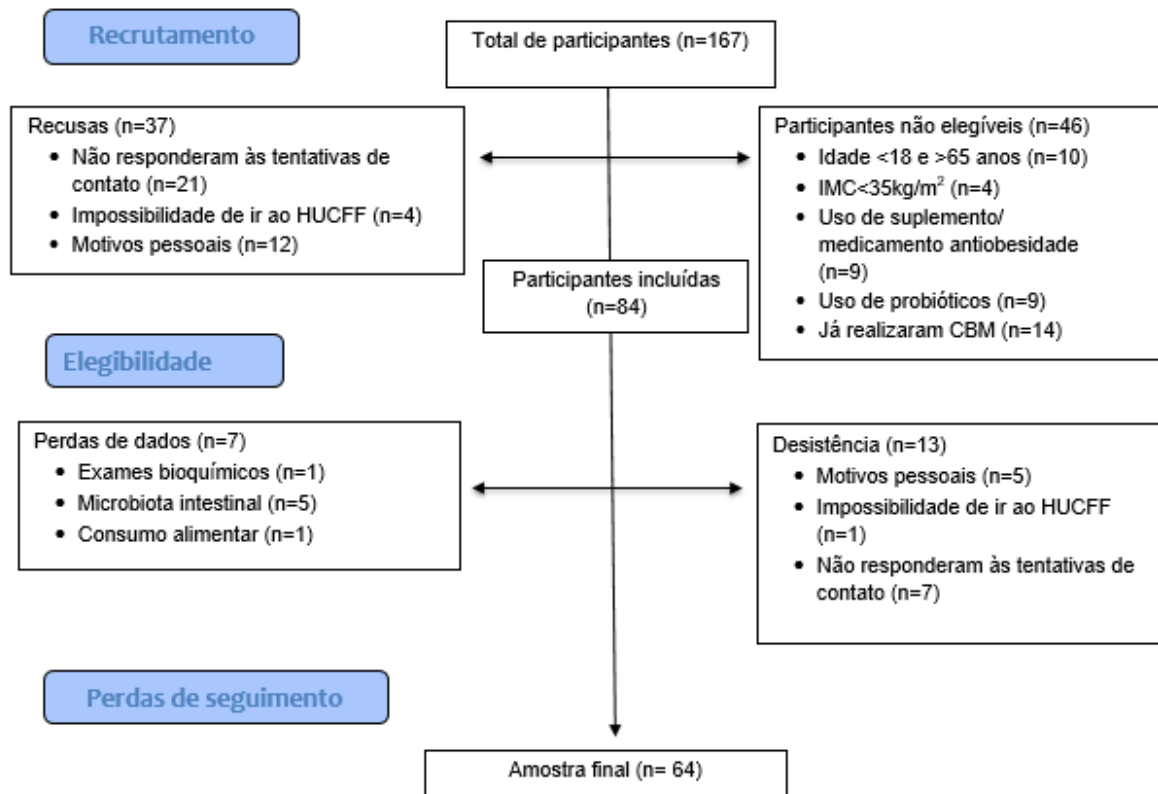
Por fim, foi utilizado o método do Valor Indicador (IndVal, Dufrêne &

Legendre (1997)) para determinar as taxas (filos e gêneros) mais representativas da MI em um grupo de ingestão adequada/inadequada de lipídios totais e AGS ou na presença do alelo de risco para os polimorfismos investigados. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. O *software* R versão 4.2.1. foi empregado em todas as análises. Os pacotes 'lme4', 'emmeans' e suas dependências foram utilizados para realizar as inferências estatísticas. As medidas de riqueza e diversidade da MI (ou seja, R, PE, H, S, InvS e UnbS) foram calculadas usando as funções `specnumber()` e `diversidade()` do pacote '*vegan*' e suas dependências. Os pacotes '*vegan*' e '*cluster*' foram empregados nas análises composicionais da MI ( $\beta$ -diversidade).

## 7. RESULTADOS

Os resultados encontrados no presente estudo serão apresentados em formato de artigos científicos. Para esta tese, foram elaborados dois artigos:

- 1) Associação dos polimorfismos *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 com a ingestão de lipídios, perfil metabólico e composição de microbiota intestinal.
- 2) Relação entre ingestão de lipídios totais e ácidos graxos saturados e a composição da microbiota intestinal em mulheres com obesidade grave.



**Figura 2.** Fluxograma de seleção da amostra

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; CBM: Cirurgia Bariátrica e Metabólica; HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

### 7.1. ARTIGO 1:

“Associação dos polimorfismos *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 com a ingestão de lipídios, perfil metabólico e composição de microbiota intestinal”.

## RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** A genética desempenha papel significativo no desenvolvimento da obesidade. Os polimorfismos dos genes *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449 têm sido amplamente estudados em relação à sua associação com a obesidade e suas comorbidades por mecanismos diversos. No entanto, não foram encontrados estudos de associação com MI. **OBJETIVO:** O presente estudo tem como objetivo auxiliar no preenchimento de lacunas no que tange a relação dos genes supracitados com ingestão lipídica, perfil metabólico e composição da MI. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo seccional, com uma coorte de 63 mulheres adultas com obesidade grave do Rio de Janeiro. As informações de consumo alimentar foram obtidas por meio do recordatório de 24 horas, em duas aplicações. Foram avaliados peso, estatura, perímetro de cintura e composição corporal para caracterização da população. O perfil lipídico e glicídico foi avaliado por meio de amostras de sangue coletadas em jejum de 12 horas. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real utilizando o ensaio TaqMan. As participantes foram distribuídas em dois grupos, para cada polimorfismo, conforme os genótipos apresentados, segundo o modelo dominante (GG vs AA/AG: *LEP* rs7799309, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052; TT vs GG/TT: *FTO* rs17817449). A análise de microbiota intestinal foi realizada pelo método de sequenciamento ribossomal 16S rRNA. **RESULTADOS:** O polimorfismo do gene *LEPR* rs1137101 mostrou-se associado com os gêneros *Collinsella*, *Blautia* e *Agathobacter*. O gene *LEP* rs7799309 apresentou associação com *Enterococcus*, *Candidatus Stoquefichus*, *Peptococcus*, *Adlercreutzia*, *Eubacterium.ruminantium*, *Lachnospiraceae\_UCG.010* e *Monoglobus*. *ADIPOQ* rs182052 teve relação com *Mitsuokella* e *Peptococcus* e *FTO* rs17817449, com *Faecalitalea*. Ressalta-se que a ausência do alelo de risco nesse polimorfismo foi associada com o *Coprococcus*. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos com e sem os polimorfismos para os indicadores lipídicos e glicídicos e consumo alimentar. **CONCLUSÃO:** Nossos achados sugerem a associação do alelo de risco do *LEPR* rs1137101 com bactérias associadas à resistência à insulina e inflamação, do gene *LEP* rs7799309 a gêneros relacionados com a melhora de concentrações de colesterol e pressão arterial e do *ADIPOQ* rs182052 com benefícios em nível de saúde mental. Tais achados indicam que a genética pode desempenhar um papel importante na modulação da MI e na saúde metabólica.

## 1. INTRODUÇÃO

O desequilíbrio crônico entre a ingestão e o gasto energético, influenciados por fatores genéticos e endócrino-metabólicos, pode resultar em acúmulo excessivo de tecido adiposo, característico da obesidade (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017; WHO, 1998). O aumento significativo da prevalência da obesidade nas últimas três décadas a configura como um dos principais desafios de saúde pública contemporânea e sua complexidade constitui um obstáculo ao seu manejo (CONTERNO *et al.*, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Recentemente, evidências têm apontado para a microbiota intestinal (MI) como um importante fator associado no desenvolvimento da obesidade, já que alterações na composição da MI tem sido apontadas como um fator que pode exacerbar o processo inflamatório sistêmico e contribuir para o desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade (SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015; WALTERS; XU; KNIGHT, 2014). Ley *et al.* (2005) relataram um aumento de 50% no filo *Bacillota* (*Firmicutes*) e uma redução no filo *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*) em modelos animais com obesidade, indicando uma alteração significativa na composição da MI em comparação com animais eutróficos. Em humanos, a relação entre a composição da MI e a obesidade permanece controversa, embora estudos sugiram que indivíduos com obesidade apresentam menor proporção de *Bacteroidota*, com mudanças na MI associadas à perda de peso (LEY *et al.*, 2005); SALAZAR *et al.*, 2022).

A MI é predominantemente composta por bactérias dos filos *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota* e *Pseudomonadota* e desempenha funções vitais, incluindo a fermentação de componentes dietéticos não digeríveis, a síntese de vitaminas essenciais e a regulação imunológica (HARRIS *et al.*, 2012; HOOPER; MIDTVEDT; GORDON, 2002; LEY *et al.*, 2008; LOZUPONE *et al.*, 2012; SAMUEL *et al.*, 2008). Alterações na MI podem levar ao aumento na absorção de calorias e no armazenamento de triglicerídeos (TG), além de uma redução na saciedade, contribuindo para o aumento do consumo energético (CARDINELLI *et al.*, 2015; KRAJMALNIK-BROWN *et al.*, 2012).

Além dos fatores microbiológicos, a genética também desempenha um papel significativo no desenvolvimento da obesidade. Mais de 550 genes individuais já foram associados à condição, com polimorfismos específicos mostrando influência na regulação do metabolismo e na homeostase energética (DUI; BUTLER, 2022). Os

polimorfismos genéticos *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449 têm sido amplamente estudados em relação à sua prevalência e associação com a obesidade e suas comorbidades.

O polimorfismo *LEP* rs7799039 tem sido associado com elevadas concentrações de leptina e maior risco de obesidade em diversas populações. Cabe salientar que, indivíduos com obesidade apresentam concentrações de leptina plasmáticas cerca de cinco vezes mais elevadas quando comparados aos indivíduos com massa corporal adequada. A hiperleptinemia, encontrada nestes indivíduos, é atribuída ao desenvolvimento de resistência à leptina, caracterizada por alterações no *LEPR* ou à deficiência em seu sistema de transporte na barreira hemato-encefálica (CONSIDINE *et al.*, 1996).

O polimorfismo *LEPR* rs1137101 está relacionado à resistência à leptina e à regulação do apetite, sendo associado ao aumento significativo do índice de massa corporal (IMC) em populações específicas (STUTZMANN, 2014). Ademais, estudos têm revelado associação entre essa variante e o risco para DM2 (BAINS; KAUR; BADARUDDOZA, 2020; VEERABATHIRAN *et al.*, 2023). Quanto ao polimorfismo *ADIPOQ* rs182052, estudos indicam que sua variação pode modificar as concentrações de adiponectina, um hormônio crucial na regulação do metabolismo lipídico e na sensibilidade à insulina, impactando diretamente o risco de obesidade.

Também o polimorfismo *FTO* rs17817449 é amplamente reconhecido por sua relação com o aumento do IMC e com a predisposição ao ganho de peso. Ainda, estudos evidenciaram que indivíduos com o alelo de risco apresentam maior consumo energético (FRAYLING; TIMPSON; WEEDON, 2007). Ainda, o *FTO* rs17817449 parece ter outras implicações metabólicas, conferindo maior risco para o desenvolvimento de DM2 e dislipidemia, conforme demonstrado por Zhang *et al.*, (2023). Assim, a análise desses polimorfismos é essencial para compreender os mecanismos pelos quais estas variantes se associam com a obesidade, avaliando suas interações com a dieta e os efeitos nos parâmetros metabólicos, incluindo a MI, em uma população com obesidade grave.

Diante desse cenário, o presente estudo investigou a associação dos polimorfismos genéticos dos genes *FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052 com a ingestão de lipídios, no perfil metabólico e na composição da microbiota intestinal de mulheres com obesidade grave.



## **2. MÉTODOS**

### **2.1. Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), sob o protocolo de aprovação nº 3.475.044 em 29/06/2019. Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **2.2. Desenho e população de estudo**

Trata-se de um estudo observacional transversal, que avaliou mulheres com obesidade graus II e III ( $IMC \geq 35,00 \text{ kg/m}^2$ ), residentes do Rio de Janeiro. A amostra por conveniência foi selecionada em candidatas à cirurgia bariátrica de um hospital público do município do Rio de Janeiro. Não foram consideradas elegíveis mulheres gestantes/lactantes, tabagistas, com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, em tratamento oncológico e uso de medicamentos e/ou suplementos que poderiam modificar a composição da MI, como antibióticos. Foram excluídas do estudo participantes que não cumpriram as etapas propostas pelo protocolo de pesquisa ou apresentaram intercorrências que inviabilizaram sua participação.

### **2.3. Avaliação do Consumo Alimentar**

As informações de consumo alimentar foram obtidas por meio da aplicação de dois recordatórios de 24 horas (R24h), via telefone, por equipe devidamente treinada, em dias não consecutivos (WILLETT, 1998). O Método das Múltiplas Passagens (*Multiple-Pass Method* - MPM) foi empregado para minimizar o erro na mensuração do consumo alimentar (STEINFELDT; ANAND; MURAYI, 2013). A digitação dos R24h foi realizada no programa New Brazil Nutri REC24h v.2 (NÚCLEO DE EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA DA NUTRIÇÃO (NEBIN), 2018) e, para a obtenção da composição centesimal dos alimentos, foi utilizada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos v.7.2 (TBCA, 2020). O *software* SAS *On Demand* foi utilizado para estimar a quantidade de calorias e nutrientes ingeridos. A ingestão usual foi estimada segundo o *Multiple Source Method* (MSM) (HARTTIG *et al.*, 2011).

#### **2.4. Avaliação antropométrica**

Para a avaliação da massa corporal foi utilizada balança eletrônica Chorder®, modelo MS 3830, com capacidade de 300 kg e precisão de 0,1kg. A estatura das participantes foi medida com o auxílio de um antropômetro portátil Altorexata®. Ambas as medidas foram realizadas com a paciente descalça, com os pés unidos, braços relaxados e cabeça no plano de Frankfurt (WHO, 1995), conforme o protocolo ISAK (*International Society for the Advancement of Kinanthropometry*) (2001). O IMC foi calculado pela fórmula “massa corporal (kg) / estatura (m<sup>2</sup>)” e a classificação, realizada de acordo com os pontos de corte propostos pela WHO (1998). O perímetro de cintura foi avaliado utilizando fita antropométrica inelástica e inextensível, com extensão total de dois metros e precisão de 1 mm, da marca Cescorf® no menor perímetro entre a última costela e a crista ilíaca. A medida foi realizada em duplicata e de forma não consecutiva (LOHMAN, 1988). A composição corporal das participantes foi avaliada por Impedância Bioelétrica, conforme o protocolo, com o equipamento Biodynamics Corporations 450 – USA.

#### **2.5. Avaliação de prática de atividade física**

O nível de atividade física foi avaliado por meio da versão reduzida do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (HALLAL; VICTORA, 2004), sendo as classificadas em sedentárias, insuficientemente ativas, ativas ou muito ativas.

#### **2.6. Avaliação laboratorial**

As amostras de sangue foram coletadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ, por profissionais devidamente treinados, no período da manhã, após jejum noturno de 12 horas. Foram avaliados lipidograma (colesterol total (CT), triglicérides (TG), LDL-c, HDL-colesterol (HDL-c), VLDL-colesterol (VLDL-c)), glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c) para caracterização das participantes. A lipemia (TG, CT e HDL-c) foi avaliada pelo método enzimático-colorimétrico por meio dos kits comerciais CELM® e KATAL® (KOSTNER *et al.*, 1979; RICHMOND, 1973), e o VLDL-c e LDL-c foram calculados (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

## **2.7. Genotipagem**

### **2.7.1. Extração de DNA**

A extração de DNA (ácido desoxirribonucleico) foi realizada a partir de amostras de sangue integral, segundo o protocolo do fabricante do kit comercial utilizado (QIAamp DNA Mini Kit (250) – Qiagen(R), Hilden, Germany, UE)). A avaliação dos polimorfismos (*FTO* rs17817449, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052) foi realizada por meio de PCR em tempo real. As variações foram detectadas pelo ensaio de genotipagem TaqMan™ Fast Universal PCR Master Mix (2x). O equipamento Step One Plus™ (R) foi utilizado para a amplificação. Já a identificação dos genótipos foi realizada por meio do software Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR SDS 2.3 (Foster City, California, USA).

## **2.8. Análise da microbiota intestinal por meio das fezes**

As participantes coletaram as fezes, devidamente instruídas a respeito do manuseio, armazenamento e transporte, utilizando o kit PROBIOME, fornecido pela BiomeHub, contendo um tubo com 1,0mL de solução estabilizante estéril, um *swab* estéril, acessório para coleta de fezes, embalagem plástica para transporte da amostra e envelope com plástico bolha para postagem.

### **2.8.1. Sequenciamento ribossomal 16S rRNA**

O método de sequenciamento de larga escala foi empregado, por meio de análises de bioinformática denominadas “*pipelines*” (BIOMEHUB, 2019). O método *in house* foi empregado para extração de DNA. A amplificação do gene 16S rRNA foi realizada na região V3/V4, em sistema de PCR em duas etapas pela *Neoprosecta Microbiome Technologies*. Para quantificar as bibliotecas de amplicon, foi utilizada a técnica fluorimétrica Qubit (Invitrogen, USA) e qPCR, utilizando Kapa Library Quantification Kit (Kapa Biosystems, Wobum, MA). O equipamento *MiSeq* (Illumina Inc., USA) foi utilizado para a realização do sequenciamento e algoritmos de denoise foram aplicados pelo *software* DADA2, v.2023.5 (CALLAHAN *et al.*, 2016; CRUZ; CHRISTOFF; DE OLIVEIRA, 2021). As sequências obtidas foram processadas por um pipeline de bioinformática de última

geração, *QIIME 2* v.2023.5, com profundidade de 100.000 *reads*/amostra (BOLYEN *et al.*, 2019). O alinhamento das ASV (*Amplicon Sequence Variant*) foi utilizada para a obtenção da inferência filogenética, com apoio do *software* MAFFT *Multiple Sequence Alignment* v.7, enquanto o cálculo de verossimilhança foi obtido por meio do *software* FastFree v.2 (KATOH; STANDLEY, 2013; PRICE; DEHAL; ARKIN, 2010). A classificação das ASV se deu por agrupamento de sequências idênticas, realizada pelo pacote de bibliotecas *Scikit-learn*, com base no banco de dados públicos SILVA v.138 (PEDREGOSA *et al.*, 2011; QUAST *et al.*, 2013). Os seguintes componentes da MI foram avaliados: a) alfa diversidade: índice de *Shannon*, *Evenness*, *Faith*, *Observed*; e b) beta-diversidade: *Unweighted unifrac*, *Weighted unifrac*, *Jaccard* e *Bray-Curtis*. Para ambas as grandezas foi considerada a profundidade de 5.000 *reads* (MANDAL *et al.*, 2015). Os dados inerentes às sequências encontradas, automaticamente fornecidos pelo sistema operacional da *BiomeHub* no formato .qza, foram descompactados e incluídos no *QIIME 2* View (<https://view.qiime2.org/>) para visualização.

## 2.9. Análise estatística

As variáveis numéricas contínuas foram expressas como medianas e intervalo interquartílicos (IQRs), e as variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas (porcentagens). As comparações entre os estratos de ingestão de gordura foram executadas ou com Testes U de *Mann-Whitney* ou com testes Chi-quadrado para variáveis numéricas contínuas e nominais categóricos, respectivamente. Para inferências de medidas sociodemográficas, clínicas, genotípicas, de riqueza e diversidade microbiana, modelos lineares múltiplos de efeitos fixos foram ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (e.g., idade, IMC e atividade física).

De forma semelhante, para inferências de contagens/proporções de filões e gêneros de microrganismos do trato intestinal, foram empregados, ou modelos binomiais negativos múltiplos inflacionados por zeros (log-link) de efeitos fixos (contagens), ponderados (i.e., pesos individuais inversamente proporcionais à profundidade de sequenciamento ou o número de leituras sequenciadas), ou modelos beta múltiplos inflacionados por zeros (proporções) de efeitos fixos. Novamente, foram incluídas nos componentes sistemáticos desses modelos variáveis de confusão (e.g., idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ). Os resultados, independentemente do

modelo usado na inferência, foram apresentados graficamente para os efeitos marginais médios estimados e seus intervalos de confiança de 95%, onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios. O método *Tukey Honest Significant Difference* (HSD) foi utilizado para corrigir os valores de p sempre que necessário (i.e., quando o número de comparações foi  $\geq 3$ ).

Para testar a diferença entre os grupos de polimorfismos na resolução taxonômica (filo e gênero) das unidades amostrais, utilizou-se análise de similaridades (ANOSIM) a partir de matrizes de dissimilaridade produzida pelas distâncias de *Bray-Curtis* (contagens) ou de *Sorensen* (presença ou ausência).

Por fim, foi utilizado o método do Valor Indicador (IndVal; Dufrêne; Legendre, (1997)) para determinar as taxas (filos e gêneros) mais representativas da MI nos grupos com a presença e ausência das variantes de estudo. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. O *software* R versão 4.2.1. foi empregado em todas as análises. Os pacotes 'lme4', 'emmeans' e suas dependências foram utilizados para realizar as inferências estatísticas. As medidas de riqueza e diversidade da MI (ou seja, R, PE, H, S, InvS e UnbS) foram calculadas usando as funções *specnumber()* e *diversidade()* do pacote 'vegan' e suas dependências. Os pacotes 'vegan' e 'cluster' foram empregados nas análises composicionais da MI ( $\beta$ -diversidade).

### 3. RESULTADOS

As participantes incluídas na pesquisa (n=64) foram analisadas de acordo com os genótipos *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449, sendo as frequências genotípica e alélica expressas na **Tabela 1**. Essa população foi distribuída em grupos, conforme a presença ou não dos polimorfismos *LEP* rs7799039 (GG vs AA/AG; alelo de risco = A), *LEPR* rs1137101 (GG vs AA/AG; alelo de risco = A), *ADIPOQ* rs182052 (GG vs AA/AG; alelo de risco = A) e *FTO* rs17817449 (TT vs GG/GT; alelo de risco = G). Em relação à antropometria, a presente população, de mediana de idade 51,0 (18,0), apresentou valores medianos de 44,3 (8,9) de IMC, 117,0 (15,0) de perímetro de cintura. Ainda, a mediana (IIQ) em percentual para massa gorda nesta população foi de 46,9 (3,8). Quanto aos indicadores laboratoriais e de consumo

alimentar, não foram observadas diferenças significativas entre genótipos para nenhum dos polimorfismos estudados (**Tabelas 2 e 3**).

Conforme a **tabela 4**, não houve diferença estatística entre os grupos com e sem polimorfismo na riqueza de filos e gêneros da MI ou alfa diversidade. Avaliando a contagem por gêneros de bactérias, dois estiveram associados com os polimorfismos de interesse: 1) *LEPR* rs1137101: maior contagem de *Collinsella* no grupo carreador do alelo de risco ( $p$ -valor= 0,001) e 2) *LEP* rs7799309: maior contagem de *Moryella* no grupo sem o alelo de risco ( $p$ -valor= 0,040) (**Tabela 5; Gráfico 1**).

A presença de filos não apresentou associação significativa com os polimorfismos avaliados. Com relação aos gêneros, o gene *FTO* rs17817449 não apresentou associação com a presença de nenhum gênero em específico. Já os gêneros *Eubacterium.eligens* ( $p$ -valor=0,028), *Eubacterium.ruminantium* ( $p$ -valor=0,023), *Adlercreutzia* ( $p$ -valor=0,026) e *Candidatus Stoquefichus* ( $p$ -valor=0,020) se mostraram associados com o ambiente de MI do grupo sem polimorfismo do gene *LEP* rs7799309, enquanto o gênero *Enterococcus* ( $p$ -valor= 0,012) esteve associado com o ambiente de MI do grupo carreador do alelo de risco. Para o polimorfismo do gene *LEPR* rs1137101, houve associação de *Blautia* ( $p$ -valor= 0,020) com o grupo carreador do alelo de risco, e de *Fusicatenibacter* ( $p$ -valor= 0,022) com o grupo isento do polimorfismo. Finalmente, no gene *ADIPOQ* rs182052, foi observada associação da presença de *Coprococcus* ( $p$ -valor= 0,006), *Colidextribacter* ( $p$ -valor= 0,013) e *Angelakizella* ( $p$ -valor= 0,043) com o grupo sem o alelo de risco. Os “gêneros indicadores” com taxas mais expressivas, associados com a presença ou não dos polimorfismos são apresentados na **Tabela 6**.

Em termos de abundância de filos, não foram encontradas associações com os polimorfismos avaliados. Os gêneros *Candidatus Stoquefichus* ( $p$ -valor= 0,013); *Peptococcus* ( $p$ -valor=0,017), *Adlercreutzia* ( $p$ -valor= 0,013); *Eubacterium.ruminantium* ( $p$ -valor= 0,003); *Lachnospiraceae\_UCG.010* ( $p$ -valor= 0,030) e *Monoglobus* ( $p$ -valor=0,034) foram indicadores de MI das mulheres com polimorfismo do *LEP* rs7799309. Por outro lado, o *Enterococcus* ( $p$ -valor= 0,019) foi gênero indicador na ausência do polimorfismo. O *LEPR* rs1137101 teve como gêneros indicadores de MI a *Collinsella* ( $p$ -valor= 0,012), *Blautia* ( $p$ -valor= 0,019) e *Agathobacter* ( $p$ -valor= 0,030) nas mulheres com polimorfismo e *Akkermansia* ( $p$ -valor= 0,037) nas mulheres sem polimorfismo. Os gêneros *Mitsuokella* ( $p$ -valor= 0,026) e *Peptococcus* ( $p$ -valor= 0,028) foram indicadores de MI no grupo com

polimorfismo para o *ADIPOQ* rs182052, e o *Coprococcus* (p-valor=0,012) e *Colidextribacter* (p-valor= 0,008) no grupo sem o polimorfismo. Mulheres sem polimorfismo do *FTO* rs17817449 tiveram por gênero indicador a *Faecalitalea* (p-valor=0,035). Os dados supracitados podem ser visualizados na **Tabela 7**.

**Tabela 1.** Frequência genotípica e alélica de mulheres adultas com obesidade grave.

Genótipo	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	n(%)	n(%)	n(%)	(%)	(%)
<b><i>LEP</i> rs7799039 (G&gt;A)</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>
<b>(n=63)</b>	5 (7,93)	33 (52,38)	25 (39,68)	34,13	65,87
<b><i>LEPR</i> rs1137101</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>
<b>(G&gt;A) (n=52)</b>	21 (40,38)	24 (46,15)	7 (13,46)	63,46	36,53
<b><i>ADIPOQ</i> rs182052</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>
<b>(G&gt;A) (n=53)</b>	7 (13,21)	20 (37,74)	26 (49,05)	32,08	67,92
<b><i>FTO</i> rs17817449</b>	<b>TT</b>	<b>GT</b>	<b>GG</b>	<b>T</b>	<b>G</b>
<b>(T&gt;G) (n=54)</b>	12 (22,22)	23 (42,59)	19 (35,18)	43,51	56,48

Resultados apresentados por frequências absolutas (relativas). Abreviações: *ADIPOQ*: Adiponectina; *FTO*: Proteína Associada a Massa de Gordura e Obesidade; *LEP*: Leptina; *LEPR*: Receptores de leptina; n: número; SNP: polimorfismo de nucleotídeo único.

**Tabela 2.** Perfil lipêmico e glicêmico (Média e IC95%) segundo a presença do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449.

	<i>LEP</i> rs7799039		<i>LEPR</i> rs1137101		<i>ADIPOQ</i> rs182052		<i>FTO</i> rs17817449	
	GG	AA/AG	GG	AA/AG	GG	AA/AG	TT	GG/GT
GME (mg/dL)	134,3 (122,1;146,5)	132,5 (122,9;142,1)	137,7 (124,6;151,0)	131,9 (120,9;142,9)	131,2 (119,1;143,3)	137,0 (124,8;149,2)	141,5 (127,1;156,0)	129,2 (119,2;139,2)
Glicemia de jejum (mg/dL)	114,6 (104,6;124,6)	110,3 (102,2;118,3)	116,4 (105,5;127,3)	110,1 (101,0;119,1)	106,9 (97,1;116,7)	118,7 (108,8;128,6)	119,14 (107,1;131,2)	109,7 (101,5;117,9)
Insulina (mcU/mL)	27,4 (17,7;37,1)	29,4 (21,6;37,2)	24,1 (17,6;30,7)	28,5 (23,0;34,0)	22,5 (16,6;28,4)	31,07 (25,1;37,0)	32,0 (23,1;40,8)	25,76 (19,8;31,8)
HbA1c (%)	6,3 (5,9;6,7)	6,3 (5,9;6,6)	6,4 (6,0;6,9)	6,2 (5,9;6,6)	6,2 (5, 8;6,6)	6,4 (6,0;6,9)	6,6 (6,1;7,1)	6,1 (5,8;6,5)
CT (mg/dL)	184,2 (163,5;204,8)	182,2 (165,4;198,9)	196,7 (174,5;218,9)	170,6 (151,7;189,4)	175,5 (154,1;197,0)	186,8 (165,6;207,9)	170,5 (144,8;196,2)	191,5 (174,9;208,1)
TG (mg/dL)	119,5 (78,7;160,3)	155,1 (122,1;188,1)	151,3 (105,1;197,5)	124,5 (85,3;163,6)	123,9 (80,2;167,7)	150,9 (107,7;194,2)	130,6 (74,5;186,8)	145,9 (109,7;182,2)
LDL-c (mg/dL)	112,7 (94,8;130,5)	109,7 (95,3;95,3)	123,1 (103,6;142,6)	101,4 (84,9;117,9)	105,8 (87,0;124,5)	114,3 (95,7;132,8)	102,7 (80,1;125,2)	117,3 (102,7;131,9)
HDL-c (mg/dL)	48,9 (44,5;53,4)	45,7 (42,1;49,3)	46,5 (41,8;51,1)	46,5 (42,6;50,5)	46,7 (42,3;51,0)	46,2 (41,9;50,5)	45,3 (40, 5;50,2)	47,8 (44,6;50,9)



Continuação Tabela 2...

	<b>LEP rs7799039</b>		<b>LEPR rs1137101</b>		<b>ADIPOQ rs182052</b>		<b>FTO rs17817449</b>	
	<b>GG</b>	<b>AA/AG</b>	<b>GG</b>	<b>AA/AG</b>	<b>GG</b>	<b>AA/AG</b>	<b>TT</b>	<b>GG/GT</b>
VLDL-c	22,3	26,7	27,1	22,7	23,1 (16,9;29,	26,3	22,7	26,1
(mg/dL)	(16,6;27,9)	(22,1;31,3)	(20,6;33,7)	(17,1;28,3)	3)	(20,1;32,5)	(14,9;30,5)	(21,1;31,2)
HOMA-IR	8,7 (4,9;12,5)	8,5 (5,48;11,5)	7,5 (4, 9;10,0)	8,2 (6,0;10,3)	6,2 (4,0;8,5)	9,6 (7,3;11,9)	9,8 (6,7;12,9)	7, 5 (5,3;9,6)

Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios ou iguais proporções para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: LEP: *leptin gene*; LEPR: *leptin receptor gene*; CT: Colesterol total; GME: Glicemia Média Estimada; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL-c: *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Alta Densidade Colesterol); HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Resistance Insulin* (Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina); TG: Triglicerídeos; LDL-c: *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Baixa Densidade Colesterol); VLDL-c: *Very-low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Muita Baixa Densidade). Comparações realizadas por meio do teste estatístico *Mann-Whitney*, considerando  $p < 0,05$ .

**Tabela 3.** Ingestão calórica e de macronutrientes por grupos com relação aos polimorfismos LEP rs7799309, LEPR rs1137101, ADIPOQ rs182052 e FTO rs17817449.

	<i>LEP</i> rs7799039		<i>LEPR</i> rs1137101		<i>ADIPOQ</i> rs182052		<i>FTO</i> rs17817449	
	<b>GG</b>	<b>AA/AG</b>	<b>GG</b>	<b>AA/AG</b>	<b>GG</b>	<b>AA/AG</b>	<b>TT</b>	<b>GG/GT</b>
VET (kcal)	1879 (1665;2093)	1715 (1544;1885)	1665 (1432;1899)	1852 (1665;2039)	1696 (1485;1907)	1849 (1637;2061)	1868 (1634;2103)	1654 (1489;1819)
CHO (%)*	45,8 (42,6;48,9)	46,6 (44,0;49,1)	47,1 (43,8;50,4)	46,4 (43,7;49,0)	46,4 (43,4;49,4)	46,8 (43,9;49,8)	46,7 (43,0;50,5)	46,7 (44,0;49,3)
Proteínas (%)*	19,7 (18,3;21,0)	19,9 (18,9;21,0)	20,7 (19,3;22,0)	19,5 (18,4;20,6)	19,9 (18,7;21,2)	20,1 (18,9;21,4)	19,9 (18,3;21,5)	19,8 (18,6;20,9)
Lipídios (%)*	34,6 (32,4;36,8)	32,4 (30,6;34,1)	31,9 (29,6;34,2)	33,7 (31,9;35,5)	33,1 (31,0;35,1)	33,0 (30,9;35,1)	32,18 (29,5;34,8)	33,1 (31,3;35,0)
AGMI (%)*	11,6 (10,5;12,6)	10,8 (9,9;11,7)	10,5 (9,3;11,6)	11,2 (10,3;12,2)	11,0 (9,9;12,0)	11,0 (10,0;12,1)	10,4 (9,0;11,7)	11,4 (10,5;12,4)
AGPI (%)*	7,8 (7,0;8,6)	7,4 (6,8;8,1)	7,2 (6,3;8,0)	7,7 (7,1;8,4)	7,5 (6,7;8,3)	7,5 (6,8;8,3)	7,5 (6,6;8,4)	7,4 (6,8;8,1)
AGS (%)*	11,7 (10,9;12,5)	10,8 (10,2;11,4)	11,1 (10,3;11,9)	11,2 (10,6;11,9)	11,1 (10,4;11,9)	11,1 (10,4;11,9)	10,9 (9,9;11,8)	11,1 (10,5;11,8)
CHO (%)*	45,8 (42,6;48,9)	46,6 (44,0;49,1)	47,1 (43,8;50,4)	46,4 (43,7;49,0)	46,4 (43,4;49,4)	46,8 (43,9;49,8)	46,7 (43,0;50,5)	46,7 (44,0;49,3)
Proteínas	19,7	19,9	20,7	19,5	19,9 (18,	20,1	19,9	19,8

(%)*	(18,3;21,0)	(18,9;21,0)	(19,3;22,0)	(18,4;20,6)	7;21,2)	(18,9;21,4)	(18,3;21,5)	(18,6;20,9)
------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------	-------------	-------------

Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: LEP: *leptin gene*; LEPR: *leptin receptor gene*; ADIPOQ: *Adiponectin gene*; FTO: *Fat mass and obesity-associated gene*; AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poliinsaturados; AGS: ácidos graxos saturados; CHO: Carboidratos; VET: Valor Energético Total. \*Dados expressos em percentual do VET (% VET).

**Tabela 4.** Riqueza e alfa-diversidade de filós e gêneros da MI por grupos com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos LEP rs7799309, LEPR rs1137101, ADIPOQ rs182052 e FTO rs17817449.

Filos	<i>LEP</i> rs7799039		<i>LEPR</i> rs1137101		<i>ADIPOQ</i> rs182052		<i>FTO</i> rs17817449	
	GG	AA/AG	GG	AA/AG	GG	AA/AG	TT	GG/GT
Riqueza	6,6 (6,0;7,16)	6,7 (6,2;7,1)	6,39 (5,8;7,0)	6,6 (6,1;7,0)	6,5 (6,0;7,1)	6,5 (5,9;7,0)	6,9 (6,2;7, 6)	6,6 (6,1;7,1)
PE	0,67 (0,6;0,7)	0,7 (0,66;0,7)	0,7 (0,7;0,8)	0,7 (0,6;0,7)	0,7 (0,7;0,8)	0,7 (0,6;0,8)	0,7 (0,6;0,8)	0,7 (0,6;0,7)
H	0,8 (0,75;0,87)	0,85 (0,8;0,9)	0,9 (0,8;0,9)	0,8 (0, 8;0,9)	0,8 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,9)	0,9 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,9)
S	0,48 (0,4;0,5)	0,5 (0,48;0,5)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,5)
InvS	1,95 (1,8;2,09)	2,1 (1,99;2,2)	2,1 (2,0;2,3)	2,0 (1,9;2,1)	2,0 (1,9;2,2)	2,1 (1,9;2,2)	2,07 (1,9;2,2)	2,0 (1,9;2,1)
UnbS	0,48 (0,4;0,5)	0,5 (0,48;0,5)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,6)	0,5 (0,4;0,5)
<b>Gêneros</b>								
Riqueza	60,7 (54,2;67,2)	61,5 (56,4;66,7)	6,39 (5,8;6,95)	6,6 (6,1;7,0)	60,6 (54, 6;66,6)	58,7 (52,7;64,6)	62,4 (55,1;69,8)	62,1 (57,0;67,3)
PE	0,8 (0,7;0,8)	0,7 (0,7;0,78)	0,7 (0,7;0,8)	0,7 (0,6;0,7)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,7 (0,7;0,8)
H	2,4 (2,2;2,6)	2,3 (2,2;2,5)	0,9 (0,8;0,9)	0,8 (0,8;0,9)	2,4 (2,2;2,6)	2,4 (2,2;2,6)	2,5 (2,3;2,7)	2,4 (2,2;2,5)
S	0,8 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,8)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,5)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,8;0,8)
InvS	6,7 (5,3;8,1)	6,2 (5,1;7,3)	2,1 (2,0;2,3)	2,0 (1,9;2,1)	6,2 (4,8;7,7)	6,6 (5,2;8,1)	7,1 (5,6;8,6)	6,1 (5,1;7,2)
UnbS	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,8;0,7)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,5)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,8;0,9)

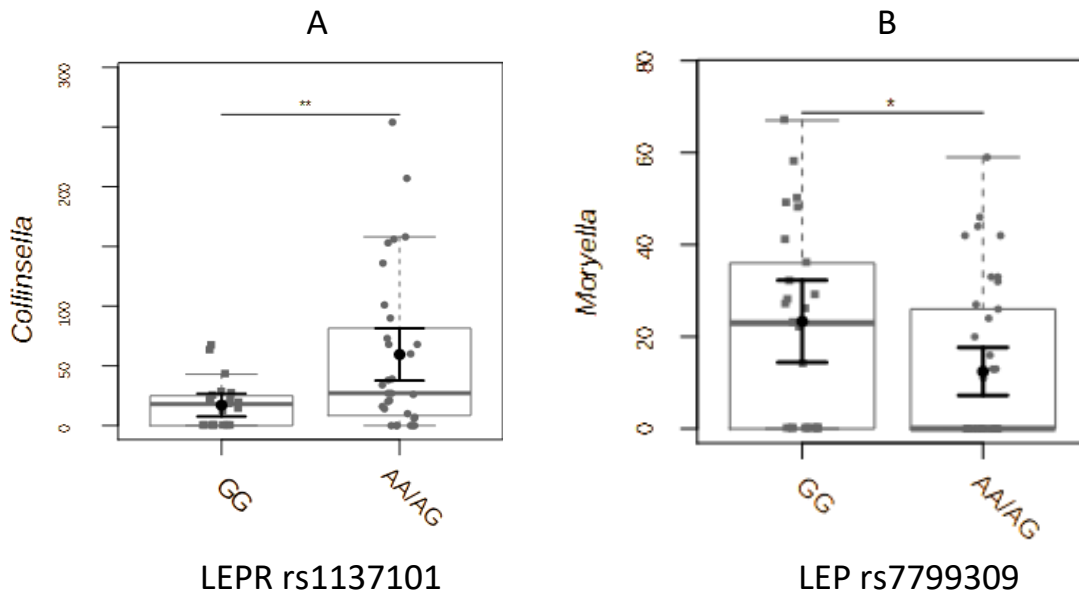
Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. As medidas de riqueza e diversidade da MI (ou seja, Riqueza, PE, H, S, InvS e UnbS) foram calculadas usando as funções `specnumber()` e `diversidade()` do pacote 'vegan' e suas dependências. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: LEP: leptin gene; LEPR: leptin receptor gene; ADIPOQ: Adiponectin gene; FTO: Fat mass and obesity-associated gene; H: Índice Shannon-Weaver; InvS: Inverse Simpson's Similarity index (Índice inverso de similaridade de Simpson); MI: Microbiota intestinal; PE: Pielou's evenness (Equabilidade de Pielou); S: Índice de Similaridade de Simpson); UnbS: Simpson.unb. \*p < 0,05.

**Tabela 5.** Contagem por gêneros da MI segundo a presença do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101.

<b><i>LEP</i> rs7799039</b>				
<b>Filos</b>	<b>Gêneros</b>	<b>GG</b>	<b>AA/AG</b>	<b>p-valor*</b>
<i>Bacillota</i>	<i>Moryella</i>	23,34 (14,40;32,28)	12,45 (7,24;17,66)	0,040
<b><i>LEPR</i> rs1137101</b>				
<i>Actinomycetota</i>	<i>Collinsella</i>	17,12 (7,54;26,70)	59,49 (37,60;81,35)	0,001

Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Abreviações: *LEP*: *leptin gene*; *LEPR*: *leptin receptor gene*; \*p < 0,05.

**Gráfico 1** – Contagem por gêneros bacterianos *Collinsella* e *Moryella* nos polimorfismos LEPR rs1137101 e LEP rs7799309



O gráfico representa a contagem por gêneros bacterianos *Collinsella* e *Moryella*, nos polimorfismos *LEPR* rs1137101 e *LEP* rs7799309, respectivamente. As distribuições amostrais dos dados são representadas na forma de um *box plot*. O círculo central em preto representa o efeito marginal médio esperado de cada grupo, estimado a partir de modelos binomiais negativos múltiplos inflacionados por zeros (log-link) de efeitos fixos para as contagens, incluindo nos componentes sistemáticos desses modelos variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ). As barras horizontais representam os intervalos de confiança de 95% dos efeitos marginais médios esperados por grupo. \* $p < 0,05$ .

**Tabela 6.** Gêneros (presença) indicadores de MI por grupos com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052.

<b>Filo</b>	<b>Gênero</b>	<b>Genótipo</b>	<b>Índice indicador</b>	<b>p-valor*</b>
<b><i>LEP</i> rs7799309</b>				
<i>Bacillota</i>	<i>Eubacterium.eligens</i>	GG	0,656	0,028
<i>Bacillota</i>	<i>Eubacterium.ruminantium</i>	GG	0,617	0,023
<i>Actinomycetota</i>	<i>Adlercreutzia</i>	GG	0,597	0,026
<i>Bacillota</i>	<i>Enterococcus</i>	AA/AG	0,486	0,012
<i>Bacteroidota</i>	<i>Candidatus Stoquefichus</i>	GG	0,400	0,020
<b><i>LEPR</i> rs1137101</b>				
<i>Bacillota</i>	<i>Blautia</i>	AA/AG	0,757	0,020
<i>Bacillota</i>	<i>Fusicatenibacter</i>	AA/AG	0,585	0,022
<b><i>ADIPOQ</i> rs182052</b>				
<i>Bacillota</i>	<i>Coprococcus</i>	GG	0,708	0,006
<i>Bacillota</i>	<i>Colidextribacter</i>	GG	0,684	0,013
<i>Bacillota</i>	<i>Angelakizella</i>	GG	0,392	0,043

Resultados apresentados pelo método do Valor Indicador (IndVal, Dufrêne & Legendre 1997) para determinar as taxas de gêneros mais representativas da MI por grupo com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101 e *ADIPOQ* rs182052. \*p < 0,05. Abreviações: *ADIPOQ*: *Adiponectin gene*; *LEP*: *leptin gene*; *LEPR*: *leptin receptor gene*; MI: microbiota intestinal.



**Tabela 7.** Gêneros (abundância) indicadores de MI por grupos com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449.

<b>Filo</b>	<b>Gênero</b>	<b>Genótipo</b>	<b>Índice indicador</b>	<b>p-valor*</b>
<b><i>LEP</i> rs7799309</b>				
<i>Bacteroidota</i>	<i>Candidatus Stoquefichus</i>	GG	0,400	0,013
<i>Bacillota</i>	<i>Enterococcus</i>	AA/AG	0,487	0,019
<i>Bacillota</i>	<i>Peptococcus</i>	GG	0,589	0,017
<i>Actinomycetota</i>	<i>Adlercreutzia</i>	GG	0,606	0,013
<i>Bacillota</i>	<i>Eubacterium.ruminantium</i>	GG	0,696	0,003
<i>Bacillota</i>	<i>Lachnospiraceae_UCG.010</i>	GG	0,759	0,030
<i>Bacillota</i>	<i>Monoglobus</i>	GG	0,793	0,034
<b><i>LEPR</i> rs1137101</b>				
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Akkermansia</i>	GG	0,626	0,037
<i>Actinomycetota</i>	<i>Collinsella</i>	AA/AG	0,785	0,012
<i>Bacillota</i>	<i>Blautia</i>	AA/AG	0,788	0,019
<i>Bacillota</i>	<i>Agathobacter</i>	AA/AG	0,841	0,030
<b><i>ADIPOQ</i> rs182052</b>				
<i>Bacillota</i>	<i>Mitsuokella</i>	AA/AG	0,541	0,026
<i>Bacillota</i>	<i>Peptococcus</i>	AA/AG	0,573	0,028
<i>Bacillota</i>	<i>Coprococcus</i>	GG	0,714	0,012
<i>Bacillota</i>	<i>Colidextribacter</i>	GG	0,726	0,008
<b><i>FTO</i> rs17817449</b>				
<i>Bacillota</i>	<i>Faecalitalea</i>	TT	0,573	0,035

Resultados apresentados pelo método do Valor Indicador (IndVal, Dufrêne & Legendre 1997) para determinar as taxas de gêneros mais representativas da MI por grupo com a presença ou não do alelo de risco para os polimorfismos *LEP* rs7799309 e *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449. \*p < 0,05. Abreviações: *ADIPOQ*: *Adiponectin gene*; *LEP*: *leptin gene*; *LEPR*: *leptin receptor gene*; *FTO*: *Fat mass and obesity-associated gene*; MI: microbiota intestinal.

#### 4. DISCUSSÃO

O presente estudo visou apurar a relação entre quatro polimorfismos genéticos (*LEP* rs7799309, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449) e indicadores antropométricos, metabólicos, dietéticos e relacionados ao perfil da MI em mulheres candidatas à CBM. Os polimorfismos selecionados no estudo, amplamente

investigados nos últimos tempos, parecem contribuir para a variação do estado nutricional e risco metabólico.

O polimorfismo *LEP* rs7799039, que possui relatos na literatura de associações com medidas antropométricas (CHAVARRIA-AVILA *et al.*, 2015; ZAYANI *et al.*, 2017), tem seu alelo de risco (A) relacionado a concentrações mais elevadas de leptina, podendo interferir na regulação do apetite e aumento do armazenamento de tecido adiposo. Este foi observado em um estudo em que mulheres eutróficas com o genótipo AA apresentaram 2 vezes mais leptina quando comparadas àquelas com os demais genótipos (HOFFSTEDT *et al.*, 2002). Entretanto, é importante ressaltar que, embora o hormônio leptina tenha efeito anorexígeno, sua maior concentração não tem, necessariamente, como consequência o aumento da saciedade, visto que o excesso da leptina na obesidade pode estar associado com prejuízo em sua função devido à resistência ao mesmo (ROMERO; ZANESCO, 2006).

Raskilene *et al.*, (2021), por exemplo, observaram maiores valores de IMC, perímetro de cintura e gordura visceral em homens portadores do genótipo GG, o que constitui um fator de risco para doenças metabólicas. No mesmo estudo, o polimorfismo *LEPR* rs1137101 não mostrou estar associado a medidas antropométricas ou concentrações de leptina.

O polimorfismo *FTO* rs17817449 tem sido reconhecido por sua associação com peso corporal e IMC. Em concordância, estudos de meta-análise demonstraram que a presença do alelo de risco no gene está associada a um aumento relevante no IMC e na quantidade de massa gorda, sendo o resultado deste último parâmetro contrário aos nossos achados (FRAYLING; TIMPSON; WEEDON, 2007).

Em relação aos parâmetros bioquímicos, não foi observada diferença estatística entre os indicadores para os polimorfismos avaliados. Os polimorfismos nos genes *LEP* rs7799039 e ao *LEPR* rs1137101, segundo Bains *et al.*, (2020), mostraram associação com a presença de DM2, visto que em indivíduos com DM2 foi verificada maior frequência do genótipo de risco. Menezes *et al.*, (2022), ao avaliarem o gene *LEP* rs7799309, também encontraram associação entre o polimorfismo e os indicadores antropométricos e bioquímicos em crianças e adolescentes com obesidade. O *FTO* rs17817449 parece estar associado a um aumento nas concentrações de LDL e redução de HDL, além de apresentar relação com a glicemia de jejum, conforme exposto por Frayling *et al.*, (2007).

No que tange a avaliação do consumo alimentar das participantes do presente estudo, não foram encontradas diferenças estatísticas no consumo calórico, de macronutrientes ou de frações lipídicas (AGS, AGMI, AGPI, trans). Em adultos da Tunísia, a presença do alelo de risco para os polimorfismos *LEPR* rs1137101 e *LEP* rs7799039 pareceu aumentar de maneira significativa o consumo energético (BOUMAIZA *et al.*, 2012). Esses resultados são diferentes dos observados pelo nosso estudo.

Quanto à riqueza e diversidade de filos e gêneros, não identificamos diferença entre os grupos com e sem alelos de risco para nenhum dos polimorfismos estudados. Estudos não são facilmente encontrados quando se pretende associar polimorfismos com perfil de MI (LIU *et al.*, 2021). O presente estudo parece pioneiro nesse tipo de associação, haja visto a escassez absoluta de estudos que relacionam as variantes de nosso interesse com lipídios consumidos e qualquer grandeza da MI, seja riqueza, diversidade, abundância ou até mesmo presença de bactérias específicas.

Na presente pesquisa, o grupo carreador do alelo de risco para o gene *LEPR* rs1137101 apresentou maior contagem de *Collinsella* (do filo *Actinomycetota*). No contexto do gene *LEP* rs7799309, observou-se que os gêneros *Eubacterium eligens*, *Eubacterium ruminantium*, *Adlercreutzia* e *Candidatus Stoquefichus* estavam associados ao grupo sem o polimorfismo.

Gomez-Arango *et al.* (2018), observaram em seu estudo com gestantes com sobrepeso e obesidade, associação positiva entre o gênero, as concentrações de insulina circulantes e o HOMA-IR, independente do IMC materno. Vale ressaltar que *Collinsella* pertence a uma família de bactérias consideradas patobiontes (*Coriobacteriaceae*), capazes de alterar a absorção intestinal de colesterol e reduzir a gliconeogênese, contribuindo para o aumento da síntese de TG (CHOW; TANG; MAZMANIAN, 2011). Ademais, o gênero *Collinsella* contribui para o aumento da permeabilidade intestinal por meio da redução da expressão de “tight junctions” nas células epiteliais, estando, frequentemente, envolvida em doenças de caráter inflamatório (MA *et al.*, 2016). Esse mecanismo justifica a associação que estudos têm encontrado da abundância do gênero com DM2 e artrite reumatoide (QIN *et al.*, 2012).

Consensos recentes entre microbiologistas têm demonstrado que cepas específicas de bactérias produtoras do ácido graxo de cadeia curta (AGCC) butirato pertencentes aos gêneros *Eubacterium*, *Roseburia* e *Faecalibacterium*, podem ser tão

benéficas à saúde quanto as já consolidadas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (GIBSON *et al.*, 2017). Tal benefício pode ser explicado pela importante função dos AGCC na saúde intestinal, visto que, quando produzidos em baixa quantidade, afetam a secreção de mucina pelas células epiteliais intestinais, aumentando a permeabilidade e, potencialmente, a inflamação intestinal (SCHIFFRIN *et al.*, 2010).

Com relação ao gênero *Eubacterium eligens*, foi o primeiro membro do filo Bacillota, isolado das fezes humanas, a metabolizar pectina (SALYERS *et al.*, 1977), uma molécula reconhecida por sua relevante função na inflamação intestinal, imunomodulação, e promoção da saúde intestinal global, além de seu potencial na melhora das concentrações de colesterol e redução da pressão arterial (ELSHAHED *et al.*, 2021). Em concordância, *Eubacterium eligens* foi identificada como uma das bactérias cuja presença está associada com maiores valores de coprostanol fecal (ANTHARAM *et al.*, 2016). Considerando que o coprostanol tem baixa absorção no intestino, e que a conversão do colesterol a coprostanol vem sendo considerada uma nova estratégia no manejo da homeostase de colesterol em humanos (GÉRARD, 2013; SEKIMOTO *et al.*, 1983), estes últimos achados, em conjunto, corroboram para o efeito benéfico da bactéria frente ao perfil lipídico e saúde intestinal.

Há algumas lacunas na literatura a respeito de determinados gêneros encontrados no presente estudo. Entre os gêneros pouco percorridos, está o *Eubacterium ruminantium*. Juntamente a outros grupos de *Eubacterium* como *E. uniforme*, *E. xylanophilum* e *E. plexicaudatum*, por exemplo, a *E. ruminantium* parece compor uma subcategoria de interesse do gênero *Eubacterium*, exibindo características diferentes de gêneros como o *E. eligens* (SRINIVASAN, 2018).

Wu *et al.* (2023) encontraram associações causais entre os gêneros *Lachnospiraceae* UCG 010, *Olsenella*, *Ruminococcaceae* UCG 009, *Ruminococcus* 2, *Anaerotruncus*, *Bifidobacterium* e *Intestinibacter* com hipertensão gestacional, de *Eubacterium* (*ruminantium* group), *Eubacterium* (*ventriosum* group), *Methanobrevibacter*, *Ruminococcaceae* UCG 002 e *Tyzzarella* 3 com pré-eclâmpsia e de *Ruminococcaceae* UCG 010 com eclâmpsia.

Além disso, Wang *et al.* (2023) verificaram a presença de *Eubacterium ruminantium* como fator protetor em relação à densidade mineral óssea. Outros estudos destacam a importância do gênero por sua habilidade de produção de AGCC, desempenhando função relevante no balanço energético, motilidade colônica, regulação

imunológica e inibição da inflamação intestinal (MUKHERJEE *et al.*, 2020). Por outro lado, Yi *et al.* (2023) observaram associação do *Eubacterium ruminantium* com câncer de bexiga, enquanto *E. eligens* esteve associado ao câncer renal e *Romboutsia*, ao testicular.

O gênero *Adlercreutzia* (Filo *Actinomycetota*), embora pouco estudado na literatura, parece ter como característica comum a produção de arginina diidrolase e de arginina arilamidase (STOLL *et al.*, 2021), enzimas envolvidas no metabolismo da arginina. Este aminoácido promove uma melhora de desempenho físico via vasodilatação (MCCONELL *et al.*, 2006), além de melhorar a força contrátil por meio do aumento da síntese de proteínas musculares (FLAKOLL *et al.*, 2004). Ainda, o gênero possui espécies associadas a benefícios na saúde, como a *Adlercreutzia equolifaciens*, uma bactéria com ação antiinflamatória, encontrada depletada em pacientes com doenças hepáticas (OÑATE *et al.*, 2023).

O gênero *Enterococcus* foi associado, no presente estudo, ao grupo portador do alelo de risco para o gene *LEP* rs7799309. Embora não tenham sido identificadas associações entre o polimorfismo e o gênero, *Enterococcus* compõem um grupo de patógenos oportunistas, frequentemente associados a infecções hospitalares (D'AZEVEDO *et al.*, 2004; GRAY; PEDLER, 1992; JONES *et al.*, 1995). Também, Dash *et al.* (2023), em seu estudo realizado com indivíduos com e sem DM2, nos Emirados Árabes Unidos, observaram a presença da espécie *Enterococcus faecium* entre as três mais fortemente associadas à DM2, considerando a mesma como possuindo capacidade preditiva para o desenvolvimento da doença.

Para o gene *LEPR* rs1137101, foi observada associação do gênero *Blautia* com o grupo portador do alelo de risco. Em concordância com o possível efeito negativo do gênero sugerido no presente resultado, alguns estudos indicam envolvimento, ainda não elucidado, da *Blautia* na obesidade e DM2 (GURUNG *et al.*, 2020). Um estudo conduzido na Rússia encontrou associação entre alterações no metabolismo de glicose e glicemia elevada em indivíduos com prevalência elevada de *Blautia* (KASHTANOVA *et al.*, 2018). Em contrapartida, um estudo espanhol que investigou a microbiota infantil e sua associação com complicações metabólicas relacionadas à obesidade, observou que a bactéria esteve associada com peso adequado e negativamente correlacionada com a presença de citocinas inflamatórias (e.g. TNF- $\alpha$ ) nas fezes (BENÍTEZ-PÁEZ *et al.*, 2020). Similarmente, Hosomi *et al.* (2022), em seu estudo conduzido no Japão,

encontraram abundância reduzida de *Blautia*, *Faecalibacterium* e *Butyricoccus* e aumentada de *Megasphaera* associada à obesidade.

O gênero *Fusicatenibacter* (*Bacillota*) mostrou-se associado ao grupo sem o polimorfismo *LEPR* rs1137101. Reitera-se que este gênero, assim como *Lachnospira*, *Roseburia*, *Eubacterium* e *Lachnoclostridium*, teve sua abundância reduzida em casos de sarcopenia relacionada à idade (KANG *et al.*, 2021; TICINESI *et al.*, 2017).

Os resultados do gene *ADIPOQ* rs182052 apontaram uma associação significativa da presença dos gêneros *Coprococcus*, *Colidextribacter* e *Angelakizella*, todos do filo *Bacillota*, com o grupo sem o alelo de risco. Os gêneros *Candidatus Stoquefichus* (*Bacteroidota*), *Peptococcus* (*Bacillota*), *Adlercreutzia* (*Actinomycetota*), *Eubacterium ruminantium* (*Bacillota*), *Lachnospiraceae\_UCG.010* (*Bacillota*), e *Monoglobus* (*Bacillota*) apresentaram associações significativas com o polimorfismo do gene *LEP* rs7799309. Em contraste, o gênero *Enterococcus* (*Bacillota*) se mostrou um indicador na ausência do polimorfismo.

Resultados de um estudo de coorte multicêntrico realizado no Canadá e EUA, com 2.472 parentes saudáveis de indivíduos com diagnóstico de doença de Crohn, demonstraram associação da abundância de *Colidextribacter* com o comprometimento da barreira intestinal, afetando sua permeabilidade, independente de fatores de confusão como a presença de inflamação intestinal (LEIBOVITZH *et al.*, 2022).

Em relação ao *Peptococcus*, Cuevas-Sierra *et al.* (2021) observaram aumento do gênero após perda de peso em homens que aderiram a um padrão de dieta “low fat” (22% do VET de lipídios). Com base nesses achados, pode-se inferir que a perda de peso e a ingestão reduzida de lipídios podem aumentar a abundância do gênero.

Segundo um estudo de randomização mendeliana, *Lachnospiraceae UCG.010*, juntamente com *Ruminococcus torques*, foram identificados como potentes redutores do risco de doença renal (LUO *et al.*, 2023). Ainda, a redução da abundância do gênero *Lachnospiraceae UCG.010* foi associada com a redução de interleucina 10 (anti-inflamatória) em pacientes com esquizofrenia (NGUYEN *et al.*, 2021; PRYDE *et al.*, 2002), o que sugere envolvimento do gênero na produção de AGCC anti-inflamatórios.

O gênero *Monoglobus*, reconhecido por sua função peptinolítica no cólon, tem tido sua abundância correlacionada positivamente com as concentrações de amônia no sangue, que levam à ruptura da barreira intestinal, contribuindo para o aumento da permeabilidade e, conseqüentemente, para resposta inflamatória sistêmica (CHEN *et al.*,

2022; KIM *et al.*, 2019; VAZIRI; YUAN; NORRIS, 2013). Em contrapartida, em conjunto com outras bactérias associadas à degradação de fibra e metabolismo de ácidos biliares, como a *Blautia*, *Monoglobus* esteve associado a desfechos menos severos em camundongos fêmeas infectadas por *Clostridioides difficile* (LESNIAK *et al.*, 2022). Estudo longitudinal com pacientes pós bariátricos (técnicas Bypass gástrico em Y de Roux (BGYR) e gastroplastia vertical (GV)) e grupo controle, foi observado aumento de *Monoglobus*, *Agathobacter*, *Butyricoccus*, *Eubacterium hallii* e *Lachnospiraceae* UCG.010 após 9 meses de realização da GV. Já na coorte BGYR foi observada correlação positiva entre *Erysiplotrichaceae*, UCG-003, *Monoglobus*, *Dialister*, *Lachnospira*, *Oscillibacter*, *Romboutsia*, *Anaerostipes* e *Eubacterium ventriosum* com indicadores metabólicos, enquanto UCG-002, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Alistipes* e *Collinsella* apresentaram correlação negativa. Dentre os indicadores metabólicos considerados no estudo, menciona-se peso corporal, glicemia e insulina de jejum, HbA1c e HDL-c (DANG *et al.*, 2022).

Em relação ao gene *LEPR*, os gêneros *Collinsella* (*Actinomycetota*), *Blautia* (*Bacillota*), e *Agathobacter* (*Bacillota*) foram identificados como indicadores de MI no grupo com polimorfismo, enquanto *Akkermansia* (*Verrucomicrobia*) foi o gênero indicador no grupo sem polimorfismo. Vale ressaltar que a *Akkermansia* é apontada por desempenhar função importante no manejo da saúde intestinal e da inflamação, sendo comumente considerado um indicador positivo de saúde intestinal, e refletindo uma relação inversa com o estado de obesidade e resistência à insulina (DE LA CUESTA-ZULUAGA *et al.*, 2017).

Para o gene *ADIPOQ*, os gêneros *Mitsuokella* e *Peptococcus*, ambos do filo *Bacillota*, foram indicativos de MI no grupo com polimorfismo, enquanto *Coprococcus* e *Colidextribacter*, também do filo *Bacillota*, ganharam destaque no grupo sem o polimorfismo. A presença de *Coprococcus*, parece, juntamente com *Dialister*, encontrar-se depletado na depressão, indicando seu possível perfil favorável à saúde intestinal e ao eixo cérebro-intestino (VALLES-COLOMER *et al.*, 2019).

Por fim, o gênero *Faecalitalea* (*Bacillota*) foi destacado como indicador de MI no grupo sem polimorfismo do gene *FTO*. Embora haja uma lacuna considerável na literatura em termos de associação de gêneros e filos bacterianos com polimorfismos genéticos, a respeito da obesidade, Gong *et al.*, (2022) observaram que a abundância de *Faecalitalea* era mais expressiva no grupo com obesidade, enquanto outros 23 gêneros,

entre eles, *Akkermansia*, *Alistipes* e *Butyricimonas*, apresentaram menor abundância. Esses dados inferem sobre a composição da MI na obesidade.

Como limitação do presente estudo, não foram investigadas diferenças estatísticas entre os parâmetros antropométricos dada a população, exclusivamente, composta por indivíduos com obesidade. Entretanto, esse trabalho parece pioneiro no que tange a associação das variantes com lipídios consumidos e qualquer grandeza da MI, seja riqueza, diversidade, abundância ou até mesmo presença de bactérias específicas, dada a escassez de pesquisas nesse sentido, até o momento.

## 5. CONCLUSÃO

O presente estudo investigou a relação entre polimorfismos genéticos (*LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101, *ADIPOQ* rs182052 e *FTO* rs17817449) e a ingestão lipídica com características metabólicas, dietéticas e da MI em uma população de mulheres candidatas à CBM.

Não foram observadas diferenças estatísticas em relação ao perfil metabólico ou consumo alimentar, sugerindo que pode não haver influência direta dos polimorfismos analisados sobre essas variáveis. No entanto, vale ressaltar a escassez de estudos na temática e a especificidade do público avaliado, 100% com obesidade, além das evidências de que o consumo pode ser influenciado por múltiplos fatores.

No que tange os gêneros de bactérias e os polimorfismos, o alelo de risco para o gene *LEPR* rs1137101 esteve relacionado à maior contagem de *Collinsella*, normalmente associado às concentrações de insulina circulantes e o HOMA-IR, além do aumento da permeabilidade intestinal e inflamação. Mulheres sem polimorfismo para o gene *LEP* rs7799309 apresentaram alguns gêneros de bactérias, dentre os quais *Eubacterium eligens*, reconhecido por sua atuação na imunomodulação e promoção da saúde intestinal global, além de seu potencial na melhora das concentrações de colesterol e redução da pressão arterial.

O grupo sem o polimorfismo para o *ADIPOQ* rs182052 apresentou associação com a presença do gênero *Coprococcus*, associado com efeitos protetivos na saúde mental. A presença de *Colidextribacter* no grupo sem polimorfismo para o gene pode representar efeito negativo, dada a associação sugerida por estudos do gênero com comprometimento da barreira e permeabilidade intestinal. No grupo sem polimorfismo, o gênero *Peptococcus* foi indicador, o qual tem sido associado a benefícios na perda de



peso corporal e redução da ingestão lipídica. Nas mulheres sem polimorfismo do gene *FTO*, o gênero *Faecalitalea* foi destacado como indicador de MI , sendo a abundância deste observada em indivíduos com obesidade.

Finalmente, os achados do presente estudo indicam que a genética pode desempenhar um papel importante na modulação da MI e na saúde metabólica. Entretanto, estudos futuros são necessários para aprofundar na compreensão de toda a complexidade que envolve as variáveis exploradas e suas respectivas implicações na saúde da população feminina com obesidade grave.

## 7.2. ARTIGO 2:

“Relação entre ingestão de lipídios totais e ácidos graxos saturados e a composição da microbiota intestinal em mulheres com obesidade grave”.

## RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** A composição dietética possui função primordial no estado nutricional, perfil da microbiota intestinal e exames laboratoriais. Estudos apontam associação entre dietas elevadas em lipídios, principalmente, saturados, e o maior peso corporal, alterações no perfil glicídico e lipídico, e menor riqueza e diversidade da microbiota intestinal, quando comparadas com as dietas mediterrâneas. **OBJETIVO:** O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação entre a ingestão de lipídios totais e ácidos graxos saturados (AGS), perfil metabólico e composição da MI. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo seccional, com 63 mulheres adultas com obesidade grave do Rio de Janeiro. As informações de consumo alimentar foram obtidas por meio do recordatório de 24 horas, em duas aplicações. Foram avaliados peso, estatura, perímetro de cintura e composição corporal para caracterização da população. O perfil lipídico e glicídico foi avaliado por meio de amostras de sangue coletadas em jejum de 12 horas. As participantes foram distribuídas das seguintes formas: a) grupo com ingestão de lipídios totais adequada (LA) e inadequada (LI) e ingestão de AGS adequada (AGSA) e inadequada (AGSI); b) tercís de ingestão de LT (LT1, LT2 e LT3) e AGS (AGST1, AGST2 e AGST3). A análise de microbiota intestinal foi realizada pelo método de sequenciamento ribossomal 16S rRNA, sequenciamento de nova geração, no *MiSeq (Illumina Inc., USA)*. As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software R* versão 4.2.1. **RESULTADOS:** Em relação ao consumo alimentar, foram encontradas as seguintes associações: a) maior consumo calórico: LI e LT3; b) maior ingestão de lipídios totais e AGS: LI e AGSI; c) maior ingestão de ácidos graxos monoinsaturados (AGMI): LI, AGSI, LT3, AGS3; d) menor ingestão de CHO (carboidratos): LI, AGSI, LT3 e AGST3; e) menor ingestão de gordura trans e AGPI: LT1. Ao exame bioquímico, LA apresentou maiores valores de TG e VLDL-c. Para presença, contagem e abundância bacteriana, os grupos de ingestão de lipídios totais estiveram associados aos gêneros *Eubacterium.brachy*, *Rikenellaceae\_RC9*, *Butyricimonas*, *Burkholderia*, *Clostridia*, *Roseburia*, *Erysipelotrichaceae\_UCG.006*, *Negativibacillus*, *Colidextribacter* e *Streptococcus*. Por outro lado, os grupos de ingestão de AGS, foram associados com *Actinomyces*, *Bilophila*, *Ezakiella*, *Coprobacter*, *Streptococcus*, *Paraprevotella*, *Prevotellaceae\_NK3B31*, *Eubacterium.brachy*, *Eubacterium*, *Erysipelotrichaceae UCG.003* e *Romboutsia*.

CONCLUSÃO: o presente estudo aponta relações de bactérias consideradas patogênicas com a ingestão adequada de lipídios ou AGS, sugerindo que outros fatores importantes podem estar associados a determinação do perfil da MI das mulheres estudadas.

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença definida pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, decorrente do desequilíbrio crônico entre ingestão e gasto energético, associado ou não a distúrbios genéticos ou endócrino-metabólicos (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017; WHO, 2000). Devido à sua complexidade, é considerada de difícil controle, e a expansão no número de casos ao redor do mundo a caracteriza como um dos principais problemas de saúde pública na atualidade (CONTERNO *et al.*, 2011; WHO, 2016b).

Entre os fatores etiológicos implicados na obesidade, alterações na microbiota intestinal (MI) podem contribuir de forma importante para o desenvolvimento da doença, dada sua participação no processo inflamatório sistêmico e no desdobramento de suas comorbidades (SANMIGUEL; GUPTA; MAYER, 2015; WALTERS; XU; KNIGHT, 2014).

A MI é composta, majoritariamente, por bactérias dos filos *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) e *Pseudomonadota* (*Proteobacteria*), sendo responsável por um número considerável de funções vitais, como a fermentação de componentes dietéticos não digeríveis, síntese de vitaminas essenciais, conversão de colesterol em ácidos biliares e regulação imunológica (HARRIS *et al.*, 2012; HOOPER; MIDTVEDT; GORDON, 2002; LEY *et al.*, 2008; LOZUPONE *et al.*, 2012; SAMUEL *et al.*, 2008). Uma vez alterada, a MI pode promover o aumento da absorção de calorias extraídas dos alimentos (CARDINELLI *et al.*, 2015; KRAJMALNIK-BROWN *et al.*, 2012) e do estoque de triglicerídeos (TG) no tecido adiposo, além de redução da saciedade, convergindo para o aumento de consumo energético (BOULANGÉ *et al.*, 2016; CARDINELLI *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2016).

A composição dietética possui função primordial no metabolismo da MI visto que a comunidade bacteriana pode ser afetada pela dieta. Estudos de intervenção revelam que mudanças no padrão dietético podem ser eficientes na restauração da MI (DAVID *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2011). As proteínas, lipídios, carboidratos digeríveis e não-digeríveis, probióticos e compostos fenólicos parecem ser um dos principais componentes dietéticos que promovem mudanças na MI, com efeitos secundários sobre o metabolismo do hospedeiro (SINGH *et al.*, 2017). Dietas restritivas parecem contribuir para a redução da diversidade da MI. Desta forma, a restrição glicídica

pode gerar alterações na atividade e abundância de vários grupos de bactérias (DUNCAN *et al.*, 2007). Em acréscimo, dietas com elevado conteúdo proteico também são capazes de afetar a diversidade e o perfil da MI (KIM; KIM; PARK, 2016).

O padrão dietético mediterrâneo, caracterizado pela elevada ingestão de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), fibras dietéticas, vitaminas e polifenóis, têm demonstrado promover o aumento da diversidade da MI e a abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, bem como a redução do número de *Bacteroides* e *Clostridium perfringens*. Tal alteração no perfil da MI resulta no aumento da concentração de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) nas fezes, sinalizando a melhora da função da barreira intestinal bem como a redução do risco de inflamação (DAVID *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2017). Por outro lado, a dieta ocidental, que conta com ingestão elevada de ácidos graxos saturados (AGS), açúcar e proteína, desencadeia uma redução na diversidade da MI, além do aumento de *Bacillota* e redução de *Bacteroidota* (AGUS *et al.*, 2016; BEILHARZ *et al.*, 2018; HILDEBRANDT *et al.*, 2009).

O perfil lipídico da dieta, tanto em termos de qualidade quanto de quantidade, é apontado como sendo de grande relevância no manejo da MI (SCHOELER; CAESAR, 2019). Dietas com alto teor de gorduras podem elevar a proporção de bactérias gram-negativas e reduzir a integridade da mucosa intestinal por meio da secreção de mediadores e citocinas pró- inflamatórias e pela maior translocação de lipopolissacarídeos (LPS) para circulação (CANI *et al.*, 2007; GHOSHAL *et al.*, 2009), elevando as concentrações séricas de LPS, contribuindo para a endotoxemia metabólica (CANI *et al.*, 2008; CARICILLI *et al.*, 2011).

Achados recentes revelam que não apenas o excesso de lipídios na dieta, mas também a qualidade do macronutriente consumido (AGS, mono (AGMI) ou AGPI) pode alterar a MI, o peso corporal e o perfil da obesidade, inclusive gordura visceral (DE WIT *et al.*, 2012; MARQUES *et al.*, 2015; MUJICO *et al.*, 2013; PATTERSON *et al.*, 2014; SIMÕES *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2011). De Wit *et al.*, (2012) observaram que a ingestão elevada de AGS promove maior ganho de peso e aumento na razão *Bacillota/Bacteroidota* (*Firmicutes/Bacteroidetes*), quando comparado a ingestão prioritária de AGMI e AGPI.

Ademais, estudos experimentais têm demonstrado que dietas ricas em AGS

estão associadas ao ganho de peso corporal, aumento de resistência à insulina, da permeabilidade colônica e inflamação da gordura mesentérica, além de menor diversidade filogenética e abundância de bactérias benéficas como *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (CAESAR *et al.*, 2015; LAM *et al.*, 2015). Ainda não foram completamente elucidados os mecanismos pelos quais os ácidos graxos dietéticos afetam a MI. Sabe-se, no entanto, que, embora a maior parte dos lipídios consumidos seja absorvida no intestino delgado, a minoria atravessa o trato gastrointestinal e atinge a MI, podendo alterar sua composição (SCHOELER; CAESAR, 2019). Nesse contexto, o presente estudo pretende avaliar a associação da ingestão de lipídios totais e AGS com perfil da MI de mulheres com obesidade grave.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Aspectos éticos**

O estudo em questão obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), sob o protocolo de aprovação nº 3.475.044 em 29/06/2019. Ademais, todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **2.2. Desenho e população de estudo**

Estudo transversal, com 63 mulheres em idade adulta e obesidade grau II e III (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), domiciliadas no Rio de Janeiro. A amostragem foi institucionalizada, não sendo incluídas no estudo gestantes/lactantes, tabagistas, ou pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, em tratamento oncológico e/ou uso de medicamentos e/ou suplementos capazes de alterar o perfil da MI. O não cumprimento de todas as etapas e protocolos da pesquisa foram critérios para exclusão do estudo. As participantes da pesquisa foram distribuídas em grupos conforme a ingestão de lipídios totais e AGS, considerando ingestão adequada vs inadequada: LI e AGSI: grupos com ingestão inadequada e LA e AGSA: grupos com ingestão adequada; b) Tercis de ingestão: LT1 e AGST1: 1º tercil, LT2 e AGST2: 2º tercil e LT3 e AGST3: 3º tercil. O perfil da microbiota intestinal foi avaliado, levando em consideração riqueza e diversidade, também a presença, abundância e

contagem de filamentos e gêneros.

### **2.3. Avaliação do Consumo Alimentar**

O consumo alimentar foi avaliado por meio da aplicação de dois recordatórios de 24 horas (R24h), por meio de ligações telefônicas, em dias não consecutivos, por nutricionistas previamente treinados (WILLETT, 1998). Para minimizar o erro de mensuração, o Método de Múltiplas Passagens (*Multiple-Pass Method* - MPM), Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, foi utilizado (STEINFELDT; ANAND; MURAYI, 2013). Os dados dos R24h foram digitados no programa New Brazil Nutri REC24h v.2 (NÚCLEO DE EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA DA NUTRIÇÃO (NEBIN), 2018) e, a composição centesimal dos alimentos, foi obtida utilizando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos v.7.2 (TBCA, 2020). A estimativa das quantidades de calorias e nutrientes ingeridos foi feita por meio do *software* SAS *On Demand*, sendo a ingestão usual estimada conforme o *Multiple Source Method* (MSM) (HARTTIG *et al.*, 2011).

### **2.4. Avaliação antropométrica**

As medidas de massa corporal e estatura foram realizadas, respectivamente, por meio de balança eletrônica Chorder®, modelo MS 3830, com capacidade de 300 kg e precisão de 0,1kg, e antropômetro portátil Altorexata®. Para ambas as medidas foi solicitado que as participantes estivessem descalças, com os pés unidos, braços relaxados e a cabeça no plano de Frankfurt (WHO, 1995), como preconizado pelo protocolo ISAK (2001). A equação “massa corporal (kg) / estatura (m<sup>2</sup>)” foi utilizada para calcular o IMC e a classificação foi realizada conforme os pontos de corte sugeridos pela WHO (1995). A trena antropométrica inelástica e inextensível, com extensão total de dois metros e precisão de 1 mm, da marca Cescorf® foi utilizada para medir o perímetro de cintura das mulheres, considerando o protocolo do ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (adaptado para indivíduos com obesidade). A medida foi realizada em duplicata e de forma não consecutiva (LOHMAN, 1988). A Impedância Bioelétrica foi utilizada para avaliar a composição corporal das participantes, respeitando o protocolo, com o auxílio do equipamento Biodynamics Corporations 450 – USA.



## **2.5. Avaliação de prática de atividade física**

As participantes foram classificadas de acordo com seus níveis de atividade física (sedentárias, insuficientemente ativas, ativas ou muito ativas) por meio da versão reduzida do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (HALLAL; VICTORA, 2004).

## **2.6. Avaliação laboratorial**

As amostras de sangue, coletadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ, após jejum noturno de 12 horas, foram utilizadas para avaliação do lipidograma (colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), LDL-c, HDL-colesterol (HDL-c), VLDL-colesterol (VLDL-c)), glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c). A lipemia (TG, CT e HDL-c) foi avaliada pelo método enzimático-colorimétrico por meio dos kits comerciais CELM® e KATAL® (KOSTNER *et al.*, 1979; MCGOWAN *et al.*, 1983; RICHMOND, 1973), e o VLDL-c e LDL-c foram calculados (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

## **2.7. Análise da microbiota intestinal por meio das fezes**

As amostras de fezes foram coletadas pelas participantes, conforme as instruções fornecidas no primeiro encontro com as mesmas. As orientações abrangiam todo o processo desde a preparação para a coleta até o manuseio, armazenamento e transporte, utilizando o kit PROBIOME, fornecido pela BiomeHub. O referido kit era constituído de um tubo com 1,0mL de solução estabilizante estéril, um *swab* estéril, acessório para coleta de fezes, embalagem plástica para transporte da amostra e envelope com plástico bolha para postagem.

### **2.7.1. Sequenciamento ribossomal 16S rRNA**

Foi empregado o método de sequenciamento de larga escala, por análises de bioinformática denominadas “*pipelines*” (HEATON *et al.*, 1992). O método *in house* foi utilizado para extração de DNA. A região V3/V4 foi a região de amplificação do gene 16S rRNA, em sistema de PCR em duas etapas pela *Neoprosecta Microbiome Technologies*. Foi utilizada a técnica fluorimétrica Qubit (Invitrogen, USA) e qPCR,

utilizando Kapa Library Quantification Kit (Kapa Biosystems, Wobum, MA) para quantificar as bibliotecas de amplicon. O equipamento *MiSeq* (Illumina Inc., USA) foi utilizado para a realização do sequenciamento e algoritmos de denoise foram aplicados pelo *software* DADA2, v.2023.5 (CALLAHAN *et al.*, 2016; CRUZ; CHRISTOFF; DE OLIVEIRA, 2021). As sequências obtidas foram processadas por um pipeline de bioinformática de última geração, *QIIME 2* v.2023.5, com profundidade de 100.000 *reads*/amostra (BOLYEN *et al.*, 2019). O alinhamento das ASV (*Amplicon Sequence Variant*) foi utilizada para a obtenção da inferência filogenética, com apoio do *software* MAFFT *Multiple Sequence Alignment* v.7, enquanto o cálculo de verossimilhança foi obtido por meio do *software* FastFree v.2 (KATOH; STANDLEY, 2013; PRICE; DEHAL; ARKIN, 2010). A classificação das ASV se deu por agrupamento de sequências idênticas, realizada pelo pacote de bibliotecas *Scikit-learn*, com base no banco de dados públicos SILVA v.138 (PEDREGOSA *et al.*, 2011; QUAST *et al.*, 2013). Os seguintes componentes da MI foram avaliados: a) alfa diversidade: índice de *Shannon*, *Evenness*, *Faith*, *Observed*; e b) beta-diversidade: *Unweighted unifrac*, *Weighted unifrac*, *Jaccard* e *Bray-Curtis*. Para ambas as grandezas foi considerada a profundidade de 5.000 *reads* (MANDAL *et al.*, 2015). Os dados inerentes às sequências encontradas, automaticamente fornecidos pelo sistema operacional da *BiomeHub* no formato *.qza*, foram descompactados e incluídos no *QIIME 2 View* (<https://view.qiime2.org/>) para visualização.

## 2.8. Avaliação dos sintomas gastrointestinais e da escala de Bristol

A avaliação dos sintomas gastrointestinais (dor, desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência, ruídos estomacais ou intestinais) e a frequência em que ocorrem foi realizada por meio da escala *Likert* de cinco pontos: 0 (nunca), 1 ponto (até 2 vezes na semana), 2 pontos (3 ou 4 vezes na semana), 3 pontos (5 e 6 vezes na semana) e 4 pontos (todos os dias da semana). Os resultados foram avaliados por meio de escore, resultado do somatório total da pontuação dos itens avaliados, podendo variar de 0 a 16 pontos (TROJAN; SIPRAKI, 2015). A escala de Bristol foi aplicada para avaliar a consistência das fezes das participantes, por meio de figuras que ilustram sete diferentes tipos de fezes (HEATON *et al.*, 1992).

## 2.9. Análise estatística

As variáveis numéricas contínuas foram expressas como medianas e intervalo interquartílico (IQRs), e as variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas. As comparações entre os estratos de ingestão de gordura foram executadas com Testes U de *Mann-Whitney* ou com testes Chi-quadrado para variáveis numéricas contínuas e nominais categóricas, respectivamente.

Para inferências de medidas sociodemográficas, clínicas, genótípicas, de riqueza e diversidade microbiana e da razão entre os filos *Bacillota* e *Bacteroidota*, modelos lineares múltiplos de efeitos fixos foram ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (e.g., idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ). De forma semelhante, para inferências de contagens/proporções de filos e gêneros de microorganismos do trato intestinal, foram empregados, ou modelos binomiais negativos múltiplos inflacionados por zeros (log-link) de efeitos fixos (contagens), ponderados (i.e., pesos individuais inversamente proporcionais à profundidade de sequenciamento ou o número de leituras sequenciadas), ou modelos beta múltiplos inflacionados por zeros (proporções) de efeitos fixos.

Novamente, foram incluídas nos componentes sistemáticos desses modelos variáveis de confusão (e.g., idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ). Os resultados, independentemente do modelo usado na inferência, foram apresentados graficamente para os efeitos marginais médios estimados e seus intervalos de confiança de 95%, onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios.

O método *Tukey Honest Significant Difference* (HSD) foi utilizado para corrigir valores de p sempre que necessário (i.e., quando o número de comparações foi  $\geq 3$ ). Para testar a diferença entre os grupos de ingestão de lipídios totais e AGS na resolução taxonômica (filo e gênero) das unidades amostrais, utilizou-se análise de similaridades (ANOSIM) a partir de matrizes de dissimilaridade produzida pelas distâncias de *Bray-Curtis* (contagens) ou de Sorensen (presença ou ausência).

Por fim, foi utilizado o método do Valor Indicador (IndVal; Dufrêne; Legendre, (1997)) para determinar as taxas (filos e gêneros) mais representativas da MI em uma ingestão adequada/inadequada de lipídios totais e AGS. Valores de  $p < 0,05$

foram considerados estatisticamente significativos. O *software* R versão 4.2.1. foi empregado em todas as análises. Os pacotes 'lme4', 'emmeans' e suas dependências foram utilizados para realizar as inferências estatísticas. As medidas de riqueza e diversidade da MI (ou seja, R, PE, H, S, InvS e UnbS) foram calculadas usando as funções `specnumber()` e `diversidade()` do pacote '*vegan*' e suas dependências. Os pacotes '*vegan*' e '*cluster*' foram empregados nas análises composicionais da MI ( $\beta$ -diversidade).

### 3. RESULTADOS

A população de estudo, composta por 63 mulheres, foi distribuída em quatro grupos, conforme a ingestão de lipídios e AGS (em adequado e inadequado e em tercís): a) LI (>30% VET de lipídios) e LA (<30% VET de lipídios); b) AGSI (>10% VET de AGS) e AGSA ( $\leq$  10% VET de AGS); c) LT1 (<30,8%), LT2 (30,8-36,3%) e LT3 (36,3-47,1%) para lipídios; d) AGST1 (<10,4%), AGST2 (10,4-11,7%) e AGST3 (11,7-15,4%) para AGS. Não foram observadas diferenças estatísticas nos indicadores antropométricos entre os grupos (**Tabelas 1 e 2**).

Quanto aos exames bioquímicos, TG (p-valor = 0,020) e VLDL-c (p-valor = 0,024) foram superiores em LA, comparado a LI, independentemente de idade, IMC e nível de atividade física (**Tabela 3**). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tercil de ingestão de lipídio e AGS (**Tabela 4**).

No que se refere ao consumo alimentar, LI apresentou maior consumo calórico que LA. A LI e AGSI apresentaram, conforme já esperado, maior ingestão de lipídios totais e AGS, além de maior ingestão de AGMI e menor ingestão de carboidratos, quando comparado a LA e AGSA, respectivamente (**Tabela 5**). Avaliando por tercís, LT3 apresentou maior consumo energético total, e de AGMI e AGS, além de menor ingestão de carboidratos, quando comparado com LT1 e LT2. Quanto à ingestão de gordura trans e AGPI, LT1 apresentou ingestão inferior a LT2. Nos grupos de tercís por AGS, AGST3 apresentou menor ingestão de carboidratos, comparado com AGST1 e AGST2. Ainda, AGST3 apresentou maior ingestão de AGMI quando comparado a AGST1 (**Tabela 6**).

Analisando o somatório da Escala *Likert* (sintomas gastrointestinais), não houve diferença estatística entre os tercís de ingestão de lipídios totais ( $p$ -valor=0,116) e AGS ( $p$ -valor=0,906), assim como entre os grupos adequados e inadequados em lipídios ( $p$ -valor=0,129) e AGS ( $p$ -valor=0,878).

Não foi observada diferença estatística entre a ingestão de lipídios totais ou AGS com a consistência das fezes. Entretanto, em termos de frequência, os maiores percentuais de fezes em consistência normal foram observadas em AGSI e LI, quando comparado ao grupo com ingestão adequada (**Gráfico 1**). A mesma tendência foi observada na avaliação da frequência por tercíl. As frequências mais elevadas de relato de fezes com consistência normal foram encontradas no 2º tercíl tanto para LT, quanto para AGS (**Gráfico 2**).

Não foi observada diferença entre os grupos de ingestão por adequação ou tercís de lipídios totais e AGS na riqueza de filós e gêneros da MI e alfa diversidade (**Tabela 7 e 8**).

Não foi observada associação entre a contagem por filós nos tercís de ingestão de lipídios totais, e de AGSA e AGSI. Entretanto, ao avaliar os tercís de AGS, foi encontrada associação entre sua ingestão e o filo *Proteobacteria* (P), em que o 2º tercíl mostrou contagem com média marginal de 5144,19 (IC95%=3163,30;7125,08), superior ao AGST1 ( $p$ -valor=0,039) e AGST3 tercíl ( $p$ -valor=0,002).

Avaliando a contagem por gêneros de bactérias, a contagem de *Dialister* (tendência à diferença estatística;  $p$ -valor=0,063), *Negativibacillus* ( $p$ -valor=0,039) e *Streptococcus* ( $p$ -valor=0,045) foram maiores em LI, enquanto a de *Erysipelotrichaceae UCG.003* ( $p$ -valor<0,001) foi maior em LA. Os valores estatísticos encontrados para os contagem desses gêneros são: *Dialister*: 670,76 (IC95%=299,30;1.042,25); *Negativibacillus*: 67,59 (IC95%=38,18;97,01); *Streptococcus*: 186,75 (IC95%=55,78;317,71) e *Erysipelotrichaceae UCG.003* 187,76 (IC95%=183,52;192,00) (**Gráfico 3**). Não foi observada associação entre a contagem por gêneros nos tercís de ingestão de lipídios totais. Ao avaliar os grupos de AGS (AGSA e AGSI), foi encontrada associação entre a ingestão dos mesmos e os gêneros *Eubacterium* ( $p$ -valor=0,020), *Erysipelotrichaceae UCG.003* ( $p$ -valor=0,001) e *Romboutsia* ( $p$ -valor=0,034), sendo superiores em AGSI.

Não foram observadas associações significativas de presença de filamentos com a ingestão de lipídios totais e AGS, tanto considerando a adequação quanto os tercis. Quanto à presença de gêneros, o *Colidextribacter* se mostrou associado com o ambiente de MI de LA, assim como foi observada associação entre *Streptococcus* com o perfil da MI de AGSA. Nas análises por tercis, observou-se as seguintes associações: 1) ingestão de lipídios totais: 2º tercil - *Eubacterium.brachy* e 1º tercil - *Rikenellaceae\_RC9*; 2) ingestão de AGS: 1º tercil - *Actinomyces*; 3º tercil - *Bilophila*; 2º tercil - *Ezakiella* (**Tabela 9**).

No presente estudo, as “espécies indicadoras” com taxas mais expressivas, com associação com a ingestão de lipídios totais e AGS são exibidas nas tabelas abaixo (**Tabela 9**). Os gêneros *Burkholderia*, *Clostridia* e *Roseburia* foram gêneros indicadores de MI em uma ingestão adequada de lipídios totais. Os gêneros *Actinomyces*, *Paraprevotella* e *Prevotellaceae\_NK3B31* foram indicadores de abundância da MI em AGSA frente a ingestão de lipídios (**Tabela 9**).

Nas análises por tercis, observou-se as seguintes associações: 1) ingestão de lipídios totais: 2º tercil - *Eubacterium.brachy*; 1º tercil - *Butyricimonas*; 1º tercil - *Erysipelotrichaceae\_UCG.006*; 2) ingestão de AGS: 1º tercil - *Actinomyces*; 3º tercil - *Coprobacter*; 3) 2º tercil - *Eubacterium.brachy*. A **tabela 9** exibe, ainda, os “gêneros indicadores” com taxas mais significativas e associação com a ingestão de lipídios totais e AGS em tercis.

**Tabela 1.** Comparação de medianas de indicadores antropométricos entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

Indicadores	Total	Ingestão lipídica total		Ingestão de AGS	
		LA	LI	AGSA	AGSI
<b>Mediana (IIQ)</b>					
<b>Idade (anos)</b>	51,0 (18,0)	52,0 (8,1)	50,0 (19,0) <sup>a</sup>	56,0 (13,0)	50,0 (17,5) <sup>a</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	44,3 (8,9)	44,1 (9,3)	44,8 (8,1) <sup>a</sup>	47,1 (7,4)	43,6 (9,5) <sup>a</sup>
<b>Perímetro da cintura (cm)</b>	117,0 (15,0)	119,9 (13,9)	116,2 (16,0) <sup>a</sup>	122,3 (19,1)	117,0 (13,8) <sup>a</sup>
<b>Massa gorda (%)</b>	46,9 (3,8)	46,9 (3,2)	46,5 (4,1) <sup>a</sup>	46,8 (3,9)	46,9 (3,8) <sup>a</sup>
<b>n (%)</b>					
<b>Grau de atividade física<sup>1</sup></b>					
<b>Sedentário ou Inativo</b>	36,0 (55,4)	15,0 (60,0)	15,0 (60,0) <sup>b</sup>	9,0 (52,9) <sup>b</sup>	27,0 (57,4) <sup>b</sup>
<b>Ativo ou Muito ativo</b>	29,0 (44,6)	10,0 (40,0)	10,0 (40,0) <sup>b</sup>	8,0 (47,1) <sup>b</sup>	20,0 (42,6) <sup>b</sup>

Abreviações: LA: Grupo Adequado; LI: Grupo Inadequado; AGSI: ácido graxo saturado inadequado; AGSA: ácido graxo saturado adequado; IMC: Índice de Massa Corporal; IIPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física.

a Comparação das medianas de idade e variáveis de adiposidade segundo grupos (LI vs. LA; AGSI vs. AGSA): teste de Mann Whitney;  $p > 0,05$ ;

b Comparação das frequências dos graus de atividade física segundo grupos (LI vs. LA; AGSI vs. AGSA): Teste de qui-quadrado;  $p > 0,05$ .

**Tabela 2.** Descrição indicadores antropométricos entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil

Indicadores	Ingestão lipídica total				Ingestão de AGS		
	Total (N=59)	LT1 (1º tercil)	LT2 (2º tercil)	LT3 (3º tercil)	AGST1 (1º tercil)	AGST2 (2º tercil)	AGST3 (3º tercil)
	<b>Média (IC95%)</b>						
Idade (anos)	51,0 (18,0)	49,0 (21,0)	53,0 (11,0)	51,5 (12,0)	54,0 (13,0)	41,0 (18,0)	55,0 (8,8)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	44,3 (8,9)	45,6 (6,0)	41,9 (11,1)	44,7 (8,8)	44,0 (6,4)	45,2 (10,7)	43,2 (9,4)
Perímetro da cintura (cm)	117,0 (15,0)	119,2 (13,9)	112,4 (8,8)	122,4 (13,6)	116,9 (17,2)	117,6 (20,6)	117,0 (12,5)
Massa gorda (%)	46,9 (3,8)	46,4 (3,2)	46,6 (4,5)	47,3 (3,6)	46,3 (3,6)	47,5 (5,0)	46,9 (2,8)
	<b>N (%)</b>						
Sedentário / Inativo	36 (55,4%)	10 (47,6%)	13 (61,9%)	13 (59,1%)			
Ativo / Muito ativo	29 (44,6%)	11 (52,4%)	8 (38,1%)	9 (40,9%)			

Abreviações: LT1: 1º tercil; LT2: 2º tercil; LT3: 3º tercil; AGST1: 1º tercil; AGST2: 2º tercil; AGST3: 3º tercil; IMC: Índice de Massa Corporal;

IIPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física.

a Comparação das medianas de idade e variáveis de adiposidade segundo grupos (LT1 vs. LT2 vs. LT3; AGST1 vs. AGST2 vs. AGST3): teste de *Mann Whitney*;  $p > 0,05$ ;

b Comparação das frequências dos graus de atividade física segundo grupos (LT1 vs. LT2 vs. LT3; AGST1 vs. AGST2 vs. AGST3): Teste de qui-quadrado;  $p > 0,05$ ;



**Tabela 3.** Comparação de médias de indicadores laboratoriais entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS

Indicadores	Ingestão lipídica total			Ingestão de AGS		
	LA	LI	p-valor*	AGSA	AGSI	p-valor*
GME (mg/dL)	126,3 (114,3;138,2)	137,0 (127,8;146,1)	0,16	141,04 (127,03;155,05)	129,95 (121,36;138,54)	0,19
Glicemia de jejum (mg/dL)	110,0 (100,0;120,0)	112,7 (104,8;120,5)	0,68	112,1 (100,2;124,0)	111,5 (104,2;118,7)	0,93
Insulina (mcU/mL)	30,2 (20,7;39,8)	27,4 (19,9;34,8)	0,64	27,8 (16,4;39,2)	28,7 (21,7;35,6)	0,89
HbA1c (%)	6,0 (5,6;6,4)	6,4 (6,1;6,7)	0,11	6,5 (6,0;7,0)	6,1 (5,8;6,4)	0,15
HOMA-IR	9,1 (5,3;12,8)	8,2 (5,3;11,1)	0,71	8,7 (4,2;13,1)	8,4 (5,7;11,1)	0,91
CT (mg/dL)	185,7 (165,4;206,1)	181,1 (164,9;197,2)	0,72	190,3 (165,2;215,4)	180,2 (165,5;195,0)	0,50
TG (mg/dL)	179,7 (140,8;218,6)	120,3 (89,4;151,2)	<b>0,02</b>	112,1 (62,4;161,7)	154,2 (125,0;183,3)	0,15
LDL-c (mg/dL)	109,1 (91,6;126,5)	111,3 (97,5;125,2)	0,84	120,6 (99,2;142,1)	106,8 (94,3;119,4)	0,28
HDL-c (mg/dL)	46,6 (42,2;51,0)	47,4 (43,9;50,9)	0,79	48,5 (43,0;53,9)	46,6 (43,4;49,8)	0,55
VLDL-c (mg/dL)	30,1 (24,7;35,6)	22,1 (17,8;26,4)	<b>0,02</b>	21,1 (14,2;28,0)	26,7 (22,6;30,7)	0,17

Resultados dos valores de exames laboratoriais apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: CT: Colesterol total; LA: Grupo Adequado; LI: Grupo Inadequado; AGSI: ácido graxo saturado inadequado; AGSA: ácido graxo saturado adequado; GME: Glicemia Média Estimada; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL-c: *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Alta Densidade Colesterol); HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Resistance Insulin* (Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina); TG: Triglicérides; LDL-c: *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Baixa Densidade Colesterol); VLDL-c: *Very-low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Muita Baixa Densidade). \*p < 0,05.

**Tabela 4.** Comparação de médias de indicadores laboratoriais entre grupos por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

Indicadores	Ingestão lipídica total			Ingestão de AGS		
	LT1 (1º tercil)	LT2 (2º tercil)	LT3 (3º tercil)	AGST1 (1º tercil)	AGST2 (2º tercil)	AGST3 (3º tercil)
<b>GME (mg/dL)</b>	136,0 (123,2;148,8)	134,2 (121,4;147,0)	128,7 (115,5;141,8)	138,2 (125,3;151,0)	129,7 (115,9;143,5)	131,1 (117,61;144,5)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	115,2 (104,5;125,9)	106,8 (96,2;117,6)	112,8 (102,1;123,5)	109,0 (98,3;119,9)	113,7 (101,9;125,4)	112,3 (101,2;123,4)
<b>Insulina (mcU/mL)</b>	29,0 (18,9;39,2)	23,4 (13,2;33,6)	32,9 (22,8;43,1)	26,3 (15,9;36,6)	29,7 (18,5;40,8)	29,7 (18,5;40,9)
<b>HbA1c (%)</b>	6,4 (5,9;6,8)	6,3 (5,9; 6,8)	6,1 (5,6;6,5)	6,5 (6,0;6,9)	6,2 (5,7;6,6)	6,2 (5,7;6,6)
<b>HOMA-IR</b>	9,2 (5,3;13,2)	6,2 (2,3;10,2)	10,1 (6,1;14,0)	8,1 (4,0;12,1)	8,5 (4,2;12,9)	9,0 (4,8;13,1)
<b>CT (mg/dL)</b>	184,6 (162,1;207,0)	182,6 (160,6;204,6)	181,5 (159,5;203,5)	195,9 (173,5;218,3)	177,5 (153,8;201,1)	175,9 (153,7;198,2)
<b>TG* (mg/dL)</b>	107,7 (65,1;150,4)	138,1 (96,3;179,9)	182,7 (140,8;224,5)	127,8 (83,0;172,7)	131,8 (84,4;179,1)	169,1 (124,5;213,6)
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	116,8 (97,7;136,0)	110,2 (91,5;129,0)	104,4 (85,7;123,2)	124,3 (105,3;143,3)	106,6 (86,5;126,6)	101,2 (82,4;120,0)
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	47,2 (42,3;52,0)	47,3 (42,5;52,1)	46,7 (42,0;51,5)	48,6 (43,7;53,5)	46,5 (41,3;51,7)	46,2 (41,3;51,1)
<b>VLDL-c</b>	20,5 (14,6;26,5)	24,6 (18,7;30,5)	30,4 (24,5;36,2)	23,0 (16,8;29,3)	23,9 (17,3;30,5)	28,5 (22,3;34,7)

---

**(mg/dL)**

---

Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: CT: Colesterol total; LT1: 1º tercil; LT2: 2º tercil; LT3: 3º tercil; AGST1: 1º tercil; AGST2: 2º tercil; AGST3: 3º tercil; GME: Glicemia Média Estimada; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL-c: *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Alta Densidade Colesterol); HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Resistance Insulin* (Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina); TG: Triglicerídeos; LDL-c: *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Baixa Densidade Colesterol); VLDL-c: *Very-low Density Lipoprotein Cholesterol* (Lipoproteína de Muita Baixa Densidade). \*p < 0,05. P-valor entre 1º e 3º tercil: 0,04.

**Tabela 5.** Ingestão calórica e de macronutrientes por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

Indicadores	Ingestão lipídica total			Ingestão de AGS		
	LA	LI	p-valor*	AGSA	AGSI	p-valor*
<b>VET (kcal)</b>	1591,4 (1445,0;1738,0)	2072,7 (1888,7;2256,8)	<b>&lt;0,01</b>	1591,1 (1345,3;1836,9)	1847,1 (1698,7;1995,5)	0,08
<b>CHO (%)</b>	50,2 (48,3;52,1)	40,4 (38,1;42,8)	<b>&lt;0,01</b>	51,8 (48,5;55,2)	44,9 (42,3;46,4)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Proteínas (%)</b>	19,6 (18,5;20,7)	19,9 (18,6;21,3)	0,70	19,4 (17,7;21,0)	19,8 (18,9;20,8)	0,63
<b>Lipídios (%)</b>	29,9 (28,9;30,9)	38,5 (37,2;39,7)	<b>&lt;0,01</b>	27,3 (25,8;29,8)	35,3 (34,0;36,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>AGMI (%)</b>	9,8 (9,1;10,4)	13,2 (12,4;14,0)	<b>&lt;0,01</b>	9,0 (7,8;10,1)	11,9 (11,2;12,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>AGPI (%)</b>	7,1 (6,5;7,7)	8,5 (7,8;9,3)	<b>0,01</b>	7,5 (6,5;8,4)	7,7 (7,2;8,3)	0,61
<b>AGS (%)</b>	10,3 (9,8;10,8)	12,5 (11,9;13,1)	<b>&lt;0,01</b>	8,9 (8,3;9,5)	12,0 (11,6;12,3)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Trans (%)</b>	0,7 (0,6;0,7)	0,7 (0,6;0,7)	0,81	0,62 (0,6;0,7)	0,7 (0,6;0,7)	0,15

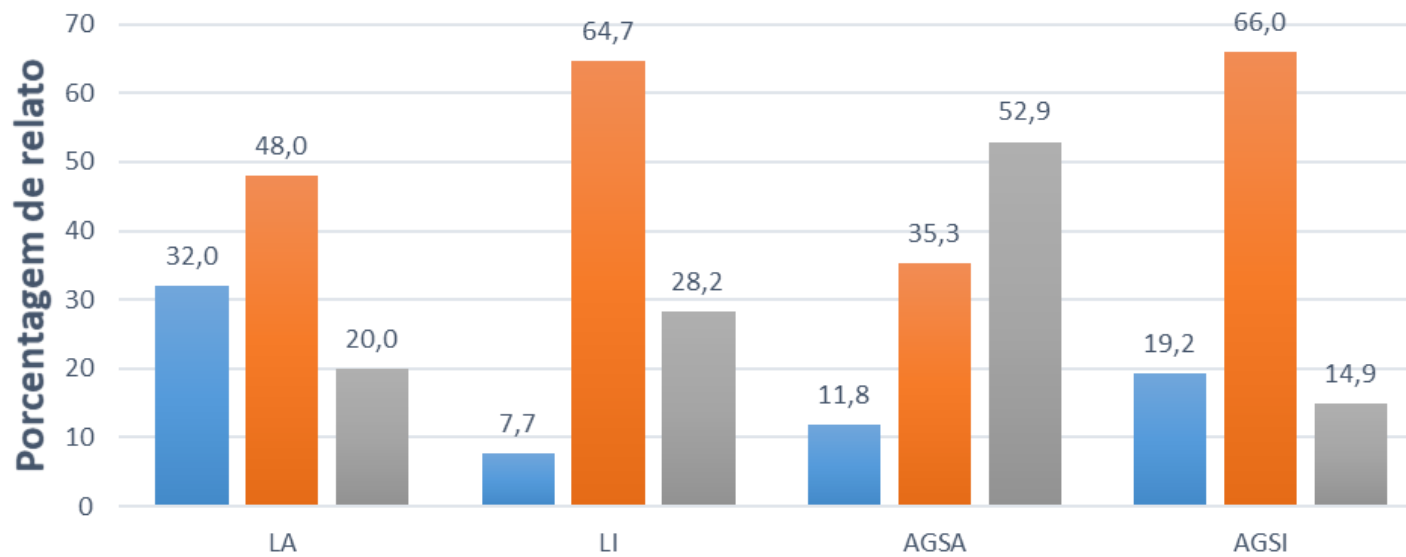
Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: LA: Grupo Adequado; LI: Grupo Inadequado; AGSI: ácido graxo saturado inadequado; AGSA: ácido graxo saturado adequado; AGS: ácidos graxos saturados; AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poliinsaturados; CHO: Carboidratos; VET: Valor Energético Total. \*p < 0,05.

**Tabela 6.** Ingestão calórica e de macronutrientes por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

Indicadores	Ingestão lipídica total			p-valor (1° - 2°T)	p-valor (1° - 3°T)	p-valor (2° - 3°T)
	LT1 (1° tercil)	LT2 (2° tercil)	LT3 (3° tercil)			
<b>VET (kcal)</b>	1614,7 (1412,1;1817,2)	1607,8 (1405,0;1810,5)	2100,0 (1901,0;2299,0)	0,999	<b>0,004</b>	<b>0,003</b>
<b>CHO (%)</b>	51,7 (49,4;54,1)	48,5 (46,1;50,9)	39,2 (36,8;41,5)	0,14	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Proteínas (%)</b>	19,3 (17,9;20,8)	19,4 (17,9;20,8)	20,4 (19,0;21,9)	0,99	0,54	0,55
<b>Lipídios (%)</b>	27,7 (26,6;28,7)	33,0 (32,0;34,1)	39,0 (37,9;40,0)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>AGMI (%)</b>	9,0 (8,2;9,8)	10,7 (9,9;11,4)	13,6 (12,8;14,3)	0,01	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>AGPI (%)</b>	6,6 (5,7;7,4)	8,0 (7,2;8,9)	8,4 (7,6;9,2)	<b>0,04</b>	0,01	0,80
<b>AGS (%)</b>	9,5 (9,0;10,1)	11,1 (10,5;11,7)	12,7 (12,2;13,3)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Trans (%)</b>	0,6 (0,6;0,7)	0,7 (0,7;0,8)	0,7 (0,6;0,7)	<b>0,01</b>	0,58	0,11
	Ingestão de AGS			p-valor (1° - 2°T)	p-valor (1° - 3°T)	p-valor (2° - 3°T)
	AGST1 (1° tercil)	AGST2 (2° tercil)	AGST3 (3° tercil)			
<b>VET (kcal)</b>	1626,7 (1404,9;1848,5)	1765,6 (1524,5;2006,6)	1934,6 (1711,2;2158,0)	0,69	0,12	0,59
<b>CHO (%)</b>	50,8 (48,0;54,0)	47,7 (44,6;50,8)	41,0 (38,1;43,8)	0,32	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,01</b>
<b>Proteínas (%)</b>	19,4 (18,0;20,9)	19,1 (17,5;20,7)	20,6 (19,1;22,1)	0,94	0,49	0,38

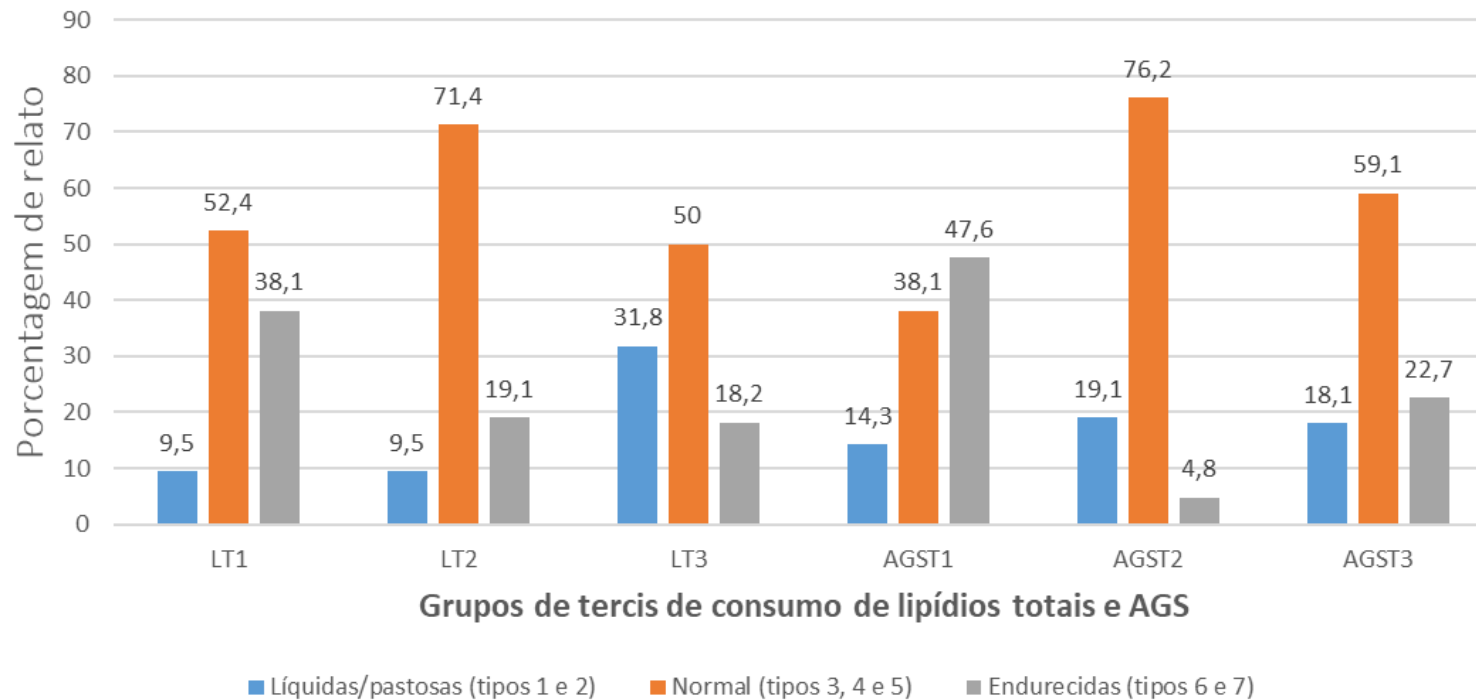
<b>Lipídios (%)</b>	29,1 (27,3;30,9)	33,2 (31,2;35,1)	37,3 (35,5;39,1)	<b>0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,01</b>
<b>AGMI (%)</b>	9,5 (8,5;10,6)	11,29 (10,2;12,4)	12,4 (11,4;13,4)	0,07	<b>&lt;0,01</b>	0,37
<b>AGPI (%)</b>	7,7 (6,8;8,6)	7,6 (6,6;8,6)	7,7 (6,7;8,6)	0,98	0,99	0,99
<b>AGS (%)</b>	9,2 (8,8;9,6)	11,0 (10,6;11,4)	13,1 (12,7;13,5)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Trans (%)</b>	0,6 (0,6;0,7)	0,65 (0,6;0,7)	0,7 (0,7;0,8)	0,81	0,12	0,48

Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: AGS: ácidos graxos saturados; AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poliinsaturados; CHO: Carboidratos; VET: Valor Energético Total. \*p < 0,05.



### Grupos de consumo adequado e inadequado em lipídios totais e AGS

■ Líquidas/pastosas (tipos 1 e 2) ■ Normal (tipos 3, 4 e 5) ■ Endurecidas (tipos 6 e 7)



**Gráfico 1** – O gráfico representa a frequência, em valor relativo, de relato de consistência das fezes por mulheres com ingestão adequada vs inadequada de lipídios totais e AGS, e em tercils. As distribuições amostrais dos dados são representadas na forma de um *gráfico de barras*. Abreviações: LA: Grupo Adequado; LI: Grupo Inadequado; AGSA: ingestão adequada de AGS; AGSI: ingestão inadequada de AGS. LT1: 1º tercil; LT2: 2º tercil; LT3: 3º tercil; b) ingestão de AGS: AGST1: 1º tercil; AGST2: 2º tercil; AGST3: 3º tercil.



**Tabela 7.** Riqueza e alfa-diversidade de filós e gêneros da MI por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS.

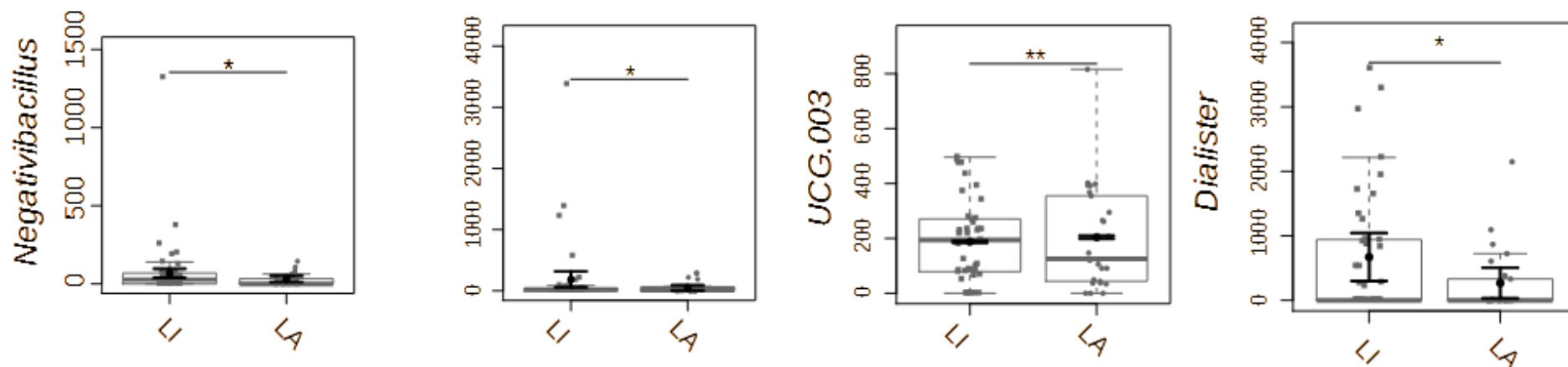
Filo	Ingestão lipídica total		Ingestão de AGS	
	LA	LI	AGSA	AGSI
<b>Riqueza</b>	6,7 (6,1;7,2)	6,7 (6,3;7,1)	6,9 (6,3;7,6)	6,6 (6,2;7,0)
<b>PE</b>	0,7 (0,6;0,7)	0,7 (0,6;0,7)	0,7 (0,6;0,7)	0,7 (0,6;0,7)
<b>H</b>	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,7;0,8)
<b>S</b>	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)	0,49 (0,47;0,55)
<b>InvS</b>	2,0 (1,8;2,1)	2,1 (2,0;2,2)	2,1 (1,9;2,2)	2,0 (1,9;2,1)
<b>UnbS</b>	0,48 (0,45;0,51)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)
Gênero	LA	LI	AGSA	AGSI
<b>Riqueza</b>	61,8 (55,4;68,2)	61,2 (56,1;66,3)	63,0 (55,3;71,0)	60,8 (56,2;65,5)
<b>PE</b>	0,75 (0,70;0,80)	0,7 (0,2;0,8)	0,7 (0,7;0,8)	0,7 (0,7;0,8)
<b>H</b>	2,4 (2,2;2,5)	2,4 (2,2;2,5)	2,4 (2,2;2,6)	2,4 (2,2;2,5)
<b>S</b>	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)
<b>InvS</b>	6,3 (5,0;7,7)	6,4 (5,3;7,5)	7,0 (5,4;8,7)	6,1 (5,1;7,1)
<b>UnbS</b>	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,7;0,8)

Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. As medidas de riqueza e diversidade da MI (ou seja, Riqueza, PE, H, S, InvS e UnbS) foram calculadas usando as funções `specnumber()` e `diversidade()` do pacote 'vegan' e suas dependências. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: H: Índice Shannon-Weaver; InvS: *Inverse Simpson's Similarly index* (Índice inverso de similaridade de Simpson); MI: Microbiota intestinal; PE: *Pielou's evenness* (Equabilidade de Pielou); S: Índice de Similaridade de Simpson); UnbS: `Simpson.unb`. \*p < 0,05.

**Tabela 8.** Riqueza e alfa-diversidade de filas e gêneros da MI por perfil de ingestão de lipídios totais e AGS em tercil.

Filo	Ingestão lipídica total			Ingestão de AGS		
	LT1	LT2	LT3	AGST1	AGST2	AGST3
	1º tercil	2º tercil	3º tercil	1º tercil	2º tercil	3º tercil
<b>Riqueza</b>	6,7 (6,1;7,3)	6,6 (6,0;7,2)	6,76 (6,17;7,35)	6,8 (6,8;7,4)	6,8 (6,2;7,5)	6,5 (5,9;7,1)
<b>PE</b>	0,7 (0,6;0,7)	0,7 (0,6;0,8)	0,67 (0,61;0,7)	0,7 (0,6;0,8)	0,7 (0,6;0,7)	0,7 (0,6;0,7)
<b>H</b>	0,8 (0,7;0,9)	0,9 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,9)	0,9 (0,8;0,9)	0,8 (0,8;0,9)	0,8 (0,7;0,9)
<b>S</b>	0,5 (0,4;0,8)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,6)	0,5 (0,4;0,5)
<b>InvS</b>	2,0 (1,9;2,2)	2,1 (2,0;2,3)	1,97 (1,8;2,1)	2,08 (1,9;2,2)	2,1 (1,9;2,2)	2,0 (1,8;2,1)
<b>UnbS</b>	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,6)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,5)
Gênero	LT1	LT2	LT3	AGST1	AGST2	AGST3
	1º tercil	2º tercil	3º tercil	1º tercil	2º tercil	3º tercil
<b>Riqueza</b>	62,1 (55,2;69,1)	58,8 (51,9;65,8)	63,2 (56,3;70,0)	61,6 (54,6;68,6)	63,5 (55,9;71,0)	59,3 (52,3;66,3)
<b>PE</b>	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,7 (0,7;0,8)	0,7 (0,7;0,8)	0,7 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)
<b>H</b>	2,4 (2,2;2,6)	2,4 (2,2;2,6)	2,4 (2,1;2,6)	2,3 (2,1;2,5)	2,3 (2,1;2,6)	2,4 (2,2;2,6)
<b>S</b>	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,9)
<b>InvS</b>	6,7 (5,2;8,2)	6,1 (4,6;7,6)	6,3 (4,8;7,7)	6,5 (5,0;8,0)	6,0 (4,4;7,6)	6,6 (5,1;8,1)
<b>UnbS</b>	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,9)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)	0,8 (0,7;0,8)

Resultados apresentados por média marginal (intervalo de confiança de 95% da média marginal – IC95%) estimada a partir de modelos lineares múltiplos de efeitos fixos ajustados, incluindo em seu componente sistemático variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física medida pelo IPAQ), onde os efeitos para as variáveis de interesse foram estimados assumindo valores médios (numéricas contínuas) ou iguais proporções (variáveis nominais) para as variáveis de confusão. As medidas de riqueza e diversidade da MI (ou seja, Riqueza, PE, H, S, InvS e UnbS) foram calculadas usando as funções `specnumber()` e `diversidade()` do pacote 'vegan' e suas dependências. Contrastes foram construídos a partir desses efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: H: Índice Shannon-Weaver; InvS: *Inverse Simpson's Similarly index* (Índice inverso de similaridade de Simpson); MI: Microbiota intestinal; PE: *Pielou's evenness* (Equabilidade de Pielou); S: Índice de Similaridade de Simpson); UnbS: Simpson.unb. \*p < 0,05.



**Gráfico 3** – O gráfico representa a contagem por gênero bacteriano *Erysipelotrichaceae* UCG.003, *Dialister*, *Negativibacillus* e *Streptococcus*, todos do filo *Firmicutes* (F), em LI e em LA, considerando ingestão de lipídios totais. As distribuições amostrais dos dados são representadas na forma de um *box plot*. O círculo central em preto representa o efeito marginal médio esperado de cada grupo, estimado a partir de modelos binomiais negativos múltiplos inflacionados por zeros (log-link) de efeitos fixos para as contagens, incluindo nos componentes sistemáticos desses modelos variáveis de confusão (idade, IMC e atividade física). As barras horizontais representam os intervalos de confiança de 95% dos efeitos marginais médios esperados por grupo. Abreviações: G2: Grupo Adequado; G1: Grupo Inadequado; IMC: Índice de Massa Corporal; IPAQ: Questionário Internacional de atividade física. \* $p < 0,05$ .

**Tabela 9.** Gêneros (presença e abundância) indicadores de MI e de abundância da MI por perfil de ingestão adequada de lipídios e AGS.

	<i>Filo</i>	<i>Gênero</i>	<i>Índice indicador</i>	<i>p-valor*</i>
<b>Ingestão lipídica total</b>				
<i>Presença</i>	<i>Bacillota</i>	<i>Colidextribacter</i>	0,651	<b>0,037</b>
	<i>Bacillota</i>	<i>Roseburia</i>	0,834	<b>0,007</b>
<i>Abundância</i>	<i>Bacillota</i>	<i>Clostridia UCG.014</i>	0,704	<b>0,043</b>
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Burkholderia</i>	0,346	<b>0,045</b>
<b>Ingestão de AGS</b>				
<i>Presença</i>	<i>Bacillota</i>	<i>Streptococcus</i>	0,683	<b>0,046</b>
	<i>Bacteroidota</i>	<i>Paraprevotella</i>	0,624	<b>0,035</b>
<i>Abundância</i>	<i>Bacteroidota</i>	<i>Prevotellaceae_NK3B31</i>	0,444	<b>0,033</b>
	<i>Actinomycetota</i>	<i>Actinomyces</i>	0,406	<b>0,042</b>

Resultados apresentados pelo método do Valor Indicador (IndVal, Dufrene & Legendre 1997) para determinar as taxas de gêneros mais representativas da MI em um consumo adequado/inadequado de lipídios totais e AGS. \*p < 0,05. Abreviações: MI: microbiota intestinal; AGS: ácidos graxos saturados.

**Tabela 10.** Gêneros (presença e abundância) indicadores de MI e de abundância da MI por tercils de ingestão de lipídios e AGS.

	<i>Filo</i>	<i>Gênero</i>	<i>Tercil de ingestão</i>	<i>Índice indicador</i>	<i>p-valor*</i>
<b><i>Ingestão lipídica total</i></b>					
<b><i>Presença</i></b>	<i>Bacillota</i>	<i>Eubacterium.brachy</i>	2° tercil	0,528	<b>0,006</b>
	<i>Bacteroidota</i>	<i>Rikenellaceae_RC9</i>	1° tercil	0,444	<b>0,047</b>
<b><i>Abundância</i></b>	<i>Bacteroidota</i>	<i>Butyricimonas</i>	1° tercil	0,655	<b>0,035</b>
	<i>Bacillota</i>	<i>Eubacterium.brachy</i>	2° tercil	0,704	<b>0,003</b>
	<i>Bacillota</i>	<i>Erysipelotrichaceae_UCG.006</i>	1° tercil	0,471	<b>0,015</b>
<b><i>Ingestão de AGS</i></b>					
<b><i>Presença</i></b>	<i>Bacillota</i>	<i>Bilophila</i>	3° tercil	0,629	<b>0,012</b>
	<i>Actinomycetota</i>	<i>Actinomyces</i>	1° tercil	0,436	<b>0,014</b>
	<i>Bacillota</i>	<i>Ezakiella</i>	2° tercil	0,392	<b>0,041</b>
<b><i>Abundância</i></b>	<i>Bacillota</i>	<i>Eubacterium.brachy</i>	2° tercil	0,574	<b>0,029</b>
	<i>Actinomycetota</i>	<i>Coprobacter</i>	3° tercil	0,477	<b>0,027</b>
	<i>Actinomycetota</i>	<i>Actinomyces</i>	1° tercil	0,436	<b>0,019</b>

Resultados apresentados pelo método do Valor Indicador (IndVal, Dufrêne & Legendre 1997) para determinar as taxas de gêneros mais representativas da MI em um ingestão adequado/inadequado de lipídios totais e AGS.

\*p < 0,05. Abreviações: MI: microbiota intestinal; AGS: ácidos graxos saturados.

#### 4. DISCUSSÃO

No presente estudo, foram identificadas diferenças estatísticas nos indicadores TG e VLDL-c, que foram maiores em LA. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tercil de ingestão de lipídio e AGS. Julibert *et al.*, (2019) demonstraram em seu estudo que a substituição de AGS por AGMI e AGPI parece estar associada à melhora da síndrome metabólica, uma vez que atua reduzindo medidas antropométricas e regulando indicadores bioquímicos da série lipídica e glicídica, em particular. Os resultados do presente estudo podem ser justificados pelo fato de LA apresentar maior ingestão de carboidratos e menor ingestão de AGMI, o que poderia explicar os valores aumentados de TG e VLDL. Embora, no presente estudo, não tenham sido avaliadas as fontes de AGS, alguns estudos se dedicaram a verificar a relação de diferentes alimentos fontes de AGS com DM2. Segundo uma revisão conduzida por Willhem e Luft (2016), os achados dos estudos abordados sugerem, em sua maioria, efeito protetor de laticínios totais, leites semidesnatados, iogurtes (integrais e desnatados) e laticínios desnatados em relação ao risco de desenvolvimento de DM. Os efeitos de laticínios integrais parecem depender da porção consumida, representando proteção quando ingerido em 1,44 porções/dia e maior risco para DM mediante consumo superior a 23,01g/dia. Com relação às carnes de aves e vermelhas, os estudos parecem corroborar que tanto as processadas quanto as não processadas estão associadas ao maior risco de DM.

Embora no presente estudo não tenha sido observada diferença significativa entre a ingestão de lipídios e AGS e os sintomas gastrointestinais, as evidências de estudos com animais e humanos apontam que a mudança da dieta por apenas 4 dias é capaz de modificar a MI, e, com isso, levar ao aumento da mobilidade gastrointestinal e da permeabilidade intestinal (ROHR *et al.*, 2020; ZHANG; YANG, 2016), desencadeando sintomas gastrointestinais. Ademais, o aumento da permeabilidade intestinal pode permitir a translocação de produtos bacterianos prejudiciais, como lipopolissacarídeos (LPS), para a corrente sanguínea, desencadeando inflamação de baixo grau, frequentemente observada em indivíduos que consomem dietas ricas em lipídios. Esses efeitos são mediados pela ativação de respostas imunológicas no intestino, aumentando os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-17, promovendo ainda mais a disfunção da barreira intestinal e os sintomas associados (TOMASSEN *et al.*, 2023).

Em relação à consistência das fezes, os diferentes padrões de ingestão de lipídios e AGS parecem não influenciar na forma das fezes em nossa população de estudo. Diferentemente, Vakili *et al.*, (2015) observaram que a ingestão elevada de AGS pode levar a um aumento na viscosidade das fezes, refletindo em fezes mais endurecidas e em constipação. A ingestão de AGS pode alterar a composição da MI, com a redução de bactérias benéficas como *Bifidobacterium*, que estão associadas à regulação da consistência fecal. Desta forma, a menor abundância de *Bifidobacterium* poderia contribuir para a formação de fezes mais endurecidas (JAMAR; PISANI, 2023; TOMASSEN *et al.*, 2023; TURNBAUGH *et al.*, 2008). Por outro lado, estudos têm evidenciado a importância dos lipídios insaturados na modulação da saúde intestinal. Um estudo descreveu que uma dieta rica em lipídio insaturado promoveu alterações importantes na composição da MI, resultando em um aumento das espécies benéficas (MURALIDHARAN *et al.*, 2019). O aumento da diversidade microbiana está associado a melhorias na saúde intestinal e na frequência de evacuações. Essas descobertas sugerem que a inclusão de lipídios insaturados pode ser uma estratégia eficaz para promover um ambiente intestinal mais saudável, favorecendo a regularidade das evacuações. É possível observar que os estudos citados relacionaram a ingestão de lipídios e AGS com alterações na consistência das fezes mediante alterações na MI, o que não aconteceu no presente estudo.

No presente estudo, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos de diferentes divisões de ingestão de lipídios totais e AGS e a riqueza e alfa diversidade de filos e gêneros da MI. Por sua vez, os achados de Wit *et al.* (2012) indicaram que a ingestão de AGS contribuiu para a redução da diversidade da MI.

No que se refere ao consumo alimentar, LI apresentou maior consumo calórico que LA. O LI e AGSI apresentaram, conforme já esperado, maior ingestão de lipídios totais, AGMI, e AGS, além de menor ingestão de carboidratos, quando comparado a LA e AGSA, respectivamente. Dividindo em tercís, LT3 apresentou maior consumo energético total, e de frações lipídicas como AGMI e AGS, além de menor ingestão de carboidratos, quando comparado com LT1 e LT2. Quanto à ingestão de gordura trans e AGPI, LT1 apresentou ingestão inferior a LT2.

Já nos grupos de tercís por AGS, AGST3 apresentou menor ingestão de carboidratos, comparado com AGST1 e AGST2. Ainda, AGST3 apresentou maior ingestão de AGMI quando comparado a AGST1. Somando estes achados com as



concentrações elevadas de TG e VLDL-c observadas em LA, infere-se a respeito da influência desse padrão de consumo alimentar nos exames laboratoriais. Em concordância com essa influência, Yunsheng *et al.*, (2006) observaram, em adultos saudáveis, que a ingestão elevada de carboidratos, especialmente refinados, reflete negativamente no perfil lipídico, com implicações como síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Similarmente, Hye Sook Min *et al.*, (2016) encontraram correlação positiva entre o elevado índice de carboidratos na dieta com concentrações de TG. Cabe ressaltar as particularidades da alimentação da população brasileira, segundo a Pesquisa de Orçamento Familiar (POF – 2018), que refere consumo de frutas e hortaliças abaixo do recomendado nas cinco regiões do país. Esse padrão de consumo é apontado como o principal responsável por quantidades insuficientes de compostos fenólicos que possuem propriedades, inclusive, antioxidantes e antiinflamatórias (CORRÊA *et al.*, 2015). Similarmente, a presente população do estudo apresentou alimentação similar ao padrão supracitado e homogênea, não havendo grande variabilidade entre as participantes.

Ao avaliar os tercís de AGS, foi encontrada associação entre sua ingestão e o filo *Proteobacteria*, em que o 2º tercíl mostrou contagem com média marginal superior a AGST1 e a AGST3. Segundo Rizzatti *et al.*, (2017), o filo *Proteobacteria* compreende diversos patógenos humanos já conhecidos, relacionados a doenças intestinais, distúrbios metabólicos e até mesmo doenças pulmonares (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica). Essa relação fundamenta o efeito da bactéria com quadros inflamatórios desfavoráveis à saúde, justificando a maior contagem do filo observada entre indivíduos com maior ingestão lipídica.

No atual estudo, foi observada maior contagem por gêneros na MI *Dialister*, *Negativibacillus* e *Streptococcus*, e *Erysipelotrichaceae UCG.003* em LI e dos gêneros *Eubacterium*, *Erysipelotrichaceae UCG.003* e *Romboutsia* em AGSI. Essa observação condiz com o estudo de Hermsdorff *et al.*, (2007), no qual relatam que os lipídios podem estar relacionados com o desenvolvimento da obesidade, devido a suas características organolépticas, maior densidade calórica e menor capacidade oxidativa. Em concordância com esses achados, Fleissner *et al.*, (2010) observaram, por meio de estudo experimental, que camundongos alimentados com dieta ocidental (40,6% do VET de lipídios) e rica em lipídios (43% do VET de lipídios) apresentaram maior

proporção de *Eysipelotrichaeae*, quando comparados aos animais alimentados com dieta com baixo teor de lipídios (17,2% do VET de lipídios).

Similarmente, Noriega *et al.*, (2016) investigaram alterações na MI de homens com idade em torno de 45 anos, alimentados com uma dieta rica em AGPI (n-3) e encontraram um aumento significativo na abundância de *Eubacterium*, sugerindo o efeito positivo deste tipo de lipídio na modulação do gênero estudado. Já a *Romboutsia* mostrou aumento de proporção em camundongos após uma dieta rica em lipídios (60% do VET de lipídios), com maior risco de inflamação (ZHU *et al.*, 2023). Em nosso estudo, a presença dos gêneros *Colidextribacter* e *Streptococcus* se mostraram associados com o ambiente de MI dos grupos de consumo adequado de lipídios totais e AGS, respectivamente. Diferentemente, um estudo experimental apontou que dietas com elevado teor de lipídio aumentam a abundância relativa de *Colidextribacter*. No estudo em questão, de Yang *et al.*, (2023), o gênero *Colidextribacter* apresentou associações negativas com enzimas antioxidantes e positiva com marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF-alfa e CT e TG.

A associação entre obesidade e dermatite atópica tem sido bem documentada, embora haja inconsistências nas conclusões dos estudos. Yang *et al.*, (2023) incluíram, em sua revisão, estudos que observaram, em crianças e adultos, relação direta entre o IMC e a gravidade dermatite atópica. Ainda, esse estudo evidencia a falta de evidências para estabelecer uma relação de causalidade em que se poderia determinar se a obesidade causaria a dermatite atópica ou vice-versa. No entanto, os autores sugerem que o cenário pró-inflamatório encontrado na obesidade poderia predispor ou agravar a dermatite atópica nesses indivíduos, visto que a elevação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) e redução das anti-inflamatórias (adiponectinas) é comum a ambas as condições.

Jin *et al.*, (2023), encontraram possível efeito protetivo dos gêneros *Dialister* e *Prevotella* frente à dermatite atópica. Tal efeito pode ser atribuído à capacidade de *Dialister* em produzir propionato e de *Prevotella* em produzir, também, butirato, já que pacientes com dermatite atópica possuem menores concentrações desses AGCC quando comparados à indivíduos saudáveis (KIM *et al.*, 2013; KUMARI *et al.*, 2022; MOROTOMI *et al.*, 2008; SONG *et al.*, 2016). Diferentemente, Pinart *et al.*, (2021) encontraram maior proporção dos gêneros *Acidaminococcus*, *Anaerococcus*,

*Catenibacterium*, *Dialister*, *Dorea*, *Escherichia-Shigella*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Streptococcus* e *Sutterella* em indivíduos com obesidade quando comparados a eutróficos.

Em relação à presença de gêneros, nas análises por tercís da presente população, observou-se as seguintes associações: 1) ingestão de lipídios totais: 2º tercíl - *Eubacterium.brachy* e 1º tercíl - *Rikenellaceae\_RC9*; 2) ingestão de AGS: 1º tercíl – *Actinomyces*; 3º tercíl – *Bilophila*; 3) 2º tercíl – *Ezakiella*. Já na avaliação de abundância de gêneros por tercís, observou-se relações entre: 1) ingestão de lipídios totais: 2º tercíl - *Eubacterium.brachy*; 1º tercíl - *Butyricimonas*; 1º tercíl - *Erysipelotrichaceae\_UCG.006*; 2) ingestão de AGS: 1º tercíl – *Actinomyces*; 3º tercíl – *Coproacter*; 3) 2º tercíl – *Eubacterium.brachy*.

Os gêneros *Burkholderia*, *Clostridia* e *Roseburia* foram gêneros indicadores de MI em LA, enquanto os gêneros *Actinomyces*, *Paraprevotella* e *Prevotellaceae\_NK3B31* foram indicadores de abundância da MI em AGSA. *Burkholderia* é um gênero de bactérias gram-negativas patogênicas, com elevada habilidade de persistência, tanto em meio intra quanto extracelular, além de uma ampla gama de estratégias de sobrevivência e resistência a antibióticos (SYED *et al.*, 2021).

So *et al.*, (2021) observaram, em seu estudo experimental, correlação positiva do gênero *Bilophila* com CT e negativa, com a razão HDL/LDL. Os autores do estudo sugerem que o alto teor de lipídios e baixo teor de fibras da “*high fat diet*” (60% do VET de lipídios) oferecida aos animais proporcionou alteração na MI via redução de excreção fecal de ácidos biliares, reduzindo a abundância de *Bilophila*. Tais achados corroboram com a presença deste gênero identificado, em nosso estudo, no grupo com ingestão mais elevada de AGS, sugerindo um efeito negativo da bactéria na saúde. Cabe ressaltar a associação do gênero em questão com obesidade em humanos.

## 5. CONCLUSÃO

Os resultados do estudo sugerem que a ingestão adequada de lipídios totais está relacionada com maiores concentrações de TG e VLDL-c. Já a riqueza de filos e gêneros da MI, alfa diversidade, os sintomas gastrointestinais e as diferentes consistências de fezes avaliadas não apresentaram relação com a ingestão lipídica total nem de AGS.

Por meio da análise da contagem de gêneros, foi observada maior

compatibilidade entre o consumo inadequado de lipídios e a obesidade, em que o gênero *Dialister* e *Streptococcus* foi observado no grupo com consumo inadequado, enquanto o gênero *Roseburia* foi espécie indicadora em meio ao consumo adequado. Já no que tange o consumo de AGS, considerando a contagem dos gêneros e as espécies indicadoras, foram encontradas bactérias associadas com obesidade, independente da adequação, como *Eubacterium*, *Prevotella*, *Paraprevotella* e *Prevotellaceae\_NK3B31*.

O presente estudo evidencia a escassez e os resultados controversos de pesquisas envolvendo a interação entre o consumo de lipídios e AGS com a MI em humanos com obesidade, com maior necessidade de investigações, uma vez que parte considerável dos estudos são experimentais e/ou refletem achados que não condizem com os objetivos do atual artigo.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo buscou ampliar as discussões sobre a complexa interação entre a ingestão de lipídios, os polimorfismos genéticos associados à obesidade e a MI em mulheres com obesidade grave. As associações identificadas entre a ingestão de lipídios e a presença de gêneros bacterianos específicos, incluindo aqueles com potencial patogênico, sugerem que pode haver relação do conteúdo lipídico da dieta com a modulação da MI e fisiopatologia da obesidade. Além disso, a identificação das associações entre os polimorfismos genéticos e a composição bacteriana ressalta a necessidade de uma abordagem mais integrada para compreender as bases moleculares e microbiológicas da obesidade. Nesse contexto, ao abordar uma lacuna importante na literatura, o estudo em questão contribui para o entendimento das associações entre fatores genéticos e dietéticos e os possíveis impactos na MI e nos indicadores metabólicos na obesidade, podendo contribuir para melhor compreensão da obesidade e de suas complicações e reforçando a relevância de futuras pesquisas que explorem as interações entre genética, dieta e MI para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABESO. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: departamento de nutrição da Associação Brasileira para o estudo da obesidade e sa síndrome metabólica. 4. ed. São Paulo: [s.n.].
- AGUS, A. et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Scientific Reports*, v. 6, p. 19032, 8 jan. 2016.
- ALEX, S. et al. Short-chain fatty acids stimulate angiopoietin-like 4 synthesis in human colon adenocarcinoma cells by activating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Molecular and Cellular Biology*, v. 33, n. 7, p. 1303–1316, abr. 2013.
- ALSALEH, A. et al. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 94, n. 1, p. 262–269, jul. 2011.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Statement on exercise. v. 86, p. 2726–2730, 2002.
- ANDERSON, J. W. et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 74, n. 5, p. 579–584, nov. 2001.
- ANDOH, A. et al. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v. 59, n. 1, p. 65–70, jul. 2016.
- ANTHARAM, V. C. et al. An Integrated Metabolomic and Microbiome Analysis Identified Specific Gut Microbiota Associated with Fecal Cholesterol and Coprostanol in *Clostridium difficile* Infection. *PloS One*, v. 11, n. 2, p. e0148824, 2016.
- ARON-WISNEWSKY, J. et al. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology*, v. 160, n. 2, p. 573–599, jan. 2021.
- ARRIZABALAGA, M. et al. Preliminary findings on the influence of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms on resting energy expenditure, leptin and thyrotropin levels in obese non-morbid premenopausal women. *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 70, n. 1, p. 255–262, mar. 2014.
- ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatrics*, v. 47, n. 10, p. 829–839, out. 2010.
- BÄCKHED, F. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science (New York, N.Y.)*, v. 307, n. 5717, p. 1915–1920, 25 mar. 2005.
- BAHIA, L. et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC public health*, v. 12, p. 440, 18 jun. 2012.
- BAINS, V.; KAUR, H.; BADARUDDOZA, B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene*, v. 754, p. 144846, 5 set. 2020.

- BATISTA, M. L. et al. Adipose tissue inflammation and cancer cachexia: possible role of nuclear transcription factors. *Cytokine*, v. 57, n. 1, p. 9–16, jan. 2012.
- BEARDS, E.; TUOHY, K.; GIBSON, G. A human volunteer study to assess the impact of confectionery sweeteners on the gut microbiota composition. *The British Journal of Nutrition*, v. 104, n. 5, p. 701–708, set. 2010.
- BEILHARZ, J. E. et al. Cafeteria diet and probiotic therapy: cross talk among memory, neuroplasticity, serotonin receptors and gut microbiota in the rat. *Molecular Psychiatry*, v. 23, n. 2, p. 351–361, 2018.
- BENEDICT, C. et al. Fat Mass and Obesity-Associated Gene (FTO) Is Linked to Higher Plasma Levels of the Hunger Hormone Ghrelin and Lower Serum Levels of the Satiety Hormone Leptin in Older Adults. *Diabetes*, v. 63, n. 11, p. 3955–3959, 13 out. 2014.
- BENÍTEZ-PÁEZ, A. et al. Depletion of *Blautia* Species in the Microbiota of Obese Children Relates to Intestinal Inflammation and Metabolic Phenotype Worsening. *mSystems*, v. 5, n. 2, p. e00857-19, 24 mar. 2020.
- BENUS, R. F. J. et al. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects. *The British Journal of Nutrition*, v. 104, n. 5, p. 693–700, set. 2010.
- BERGMAN, E. N. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological Reviews*, v. 70, n. 2, p. 567–590, abr. 1990.
- BIAN, X. et al. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLOS ONE*, v. 12, n. 6, p. e0178426, 8 jun. 2017.
- BIEN, J.; PALAGANI, V.; BOZKO, P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 6, n. 1, p. 53–68, jan. 2013.
- BIOMEHUB. Implementação de um novo pipeline de bioinformática para análise de dados e visualização dos resultados PROBIOME: Nota técnica – nova análise de dados. 2019.
- BOLYEN, E. et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature Biotechnology*, v. 37, n. 8, p. 852–857, ago. 2019.
- BOULANGÉ, C. L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*, v. 8, n. 1, p. 42, 20 abr. 2016.
- BOUMAIZA, I. et al. Relationship Between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphisms and Obesity and Metabolic Syndrome Risk in Tunisian Volunteers. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, v. 16, n. 7, p. 726–733, jul. 2012.
- BRADLEY, R. L. et al. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, v. 295, n. 3, p. E586-594, set. 2008.
- BRUN, P. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 292, n. 2, p. G518-525, fev. 2007.

- BUTEL, M.-J. Probiotics, gut microbiota and health. *Medecine Et Maladies Infectieuses*, v. 44, n. 1, p. 1–8, jan. 2014.
- CAESAR, R. et al. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metabolism*, v. 22, n. 4, p. 658–668, 6 out. 2015.
- CALLAHAN, B. J. et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, v. 13, n. 7, p. 581–583, jul. 2016.
- CANDELA, M. et al. Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *The British Journal of Nutrition*, v. 116, n. 1, p. 80–93, jul. 2016.
- CANI, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761–1772, jul. 2007.
- 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.
- CARDINELLI, C. S. et al. Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature. *Obesity Surgery*, v. 25, n. 2, p. 346–353, fev. 2015.
- CARICILLI, A. M. et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS biology*, v. 9, n. 12, p. e1001212, dez. 2011.
- CARVALHO-WELLS, A. L. et al. Determination of the in vivo prebiotic potential of a maize-based whole grain breakfast cereal: a human feeding study. *The British Journal of Nutrition*, v. 104, n. 9, p. 1353–1356, nov. 2010.
- CASAS-AGUSTENCH, P. et al. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, v. 28, n. 1, p. 39–45, fev. 2009.
- CERDÓ, T. et al. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*, v. 11, n. 3, p. E635, 15 mar. 2019.
- CHAMBERS, E. S. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, v. 64, n. 11, p. 1744–1754, nov. 2015.
- CHANG, S.-H. et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA surgery*, v. 149, n. 3, p. 275–287, mar. 2014.
- CHAVARRIA-AVILA, E. et al. The Impact of LEP G-2548A and LEPR Gln223Arg Polymorphisms on Adiposity, Leptin, and Leptin-Receptor Serum Levels in a Mexican Mestizo Population. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 539408, 2015.
- CHEN, Z. et al. Prescription Modulates Gut Microbiota and Gut-Derived Metabolites in UUO Rats. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 837205, 2022.
- CHOW, J.; TANG, H.; MAZMANIAN, S. K. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Current Opinion in Immunology*, v. 23, n. 4, p. 473–480, ago. 2011.



- CLEMENTE, J. C. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, v. 148, n. 6, p. 1258–1270, 16 mar. 2012.
- CONLON, M. A.; BIRD, A. R. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients*, v. 7, n. 1, p. 17–44, 24 dez. 2014.
- CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine*, v. 334, n. 5, p. 292–295, 1 fev. 1996.
- CONTERNO, L. et al. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes & Nutrition*, v. 6, n. 3, p. 241–260, ago. 2011.
- CONWAY, J. M. et al. Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 77, n. 5, p. 1171–1178, maio 2003.
- CORRÊA, V. G. et al. Estimate of consumption of phenolic compounds by Brazilian population. *Revista de Nutrição*, v. 28, p. 185–196, abr. 2015.
- CRUZ, G. N. F.; CHRISTOFF, A. P.; DE OLIVEIRA, L. F. V. Equivolumetric Protocol Generates Library Sizes Proportional to Total Microbial Load in 16S Amplicon Sequencing. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, p. 638231, 2021.
- CUEVAS-SIERRA, A. et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, v. 10, n. suppl\_1, p. S17–S30, 1 jan. 2019.
- CUEVAS-SIERRA, A. et al. Diet- and sex-related changes of gut microbiota composition and functional profiles after 4 months of weight loss intervention. *European Journal of Nutrition*, v. 60, n. 6, p. 3279–3301, set. 2021.
- CUMMINGS, J. H. et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, v. 28, n. 10, p. 1221–1227, out. 1987.
- D'AZEVEDO, P. A. et al. Avaliação de um sistema automatizado na identificação de espécies de *Enterococcus*. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, p. 237–239, ago. 2004.
- DAGDAN, B. et al. Leptin gene G2548A polymorphism among Mongolians with metabolic syndrome. 1. v. 7, p. 32018, 2018.
- DANG, J. T. et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy induce substantial and persistent changes in microbial communities and metabolic pathways. *Gut Microbes*, v. 14, n. 1, p. 2050636, 2022.
- DAO, M. C. et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, v. 65, n. 3, p. 426–436, mar. 2016.
- DASH, N. R. et al. Functional alterations and predictive capacity of gut microbiome in type 2 diabetes. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 22386, 16 dez. 2023.

- DAVID, L. A. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, v. 505, n. 7484, p. 559–563, 23 jan. 2014.
- DE FILIPPO, C. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 107, n. 33, p. 14691–14696, 17 ago. 2010.
- DE LA CUESTA-ZULUAGA, J. et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*, v. 40, n. 1, p. 54–62, jan. 2017.
- DE OLIVEIRA, M. L.; SANTOS, L. M. P.; DA SILVA, E. N. Direct healthcare cost of obesity in brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. *PloS One*, v. 10, n. 4, p. e0121160, 2015.
- DE VADDER, F. et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, v. 156, n. 1–2, p. 84–96, 16 jan. 2014.
- DE WIT, N. et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 303, n. 5, p. G589-599, 1 set. 2012.
- DEGRUTTOLA, A. K. et al. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 22, n. 5, p. 1137–1150, maio 2016.
- DEN BESTEN, G. et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 305, n. 12, p. G900-910, dez. 2013.
- DEN BESTEN, G. et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR $\gamma$ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*, v. 64, n. 7, p. 2398–2408, jul. 2015.
- DESAI, M. S. et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*, v. 167, n. 5, p. 1339- 1353.e21, 17 nov. 2016.
- DEVKOTA, S. et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10 $^{-/-}$  mice. *Nature*, v. 487, n. 7405, p. 104–108, jul. 2012.
- DIERIKX, T. H. et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *The Journal of Infection*, v. 81, n. 2, p. 190–204, ago. 2020.
- DINA, C. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, v. 39, n. 6, p. 724–726, jun. 2007.
- DOO, M.; KIM, Y. Association between ADIPOQ Gene Polymorphism rs182052 and Obesity in Korean Women. *Genomics & Informatics*, v. 8, 30 set. 2010.
- DUFRENE, M.; LEGENDRE, P. Species Assemblages and Indicator Species:the Need for a Flexible Asymmetrical Approach. *Ecological Monographs*, v. 67, n. 3, p. 345–366, 1997.

DUIS, J.; BUTLER, M. G. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. *Advanced Biology*, v. 6, n. 10, p. 2101154, 2022.

DUNCAN, B. B. et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, v. 53, n. 9, p. 2473–2478, set. 2004.

DUNCAN, S. H. et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 73, n. 4, p. 1073–1078, fev. 2007.

ELSHAHED, M. S. et al. Pectin in diet: Interactions with the human microbiome, role in gut homeostasis, and nutrient-drug interactions. *Carbohydrate Polymers*, v. 255, p. 117388, 1 mar. 2021.

FESTI, D. et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 43, p. 16079–16094, 21 nov. 2014.

FIELD, A. E. et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Archives of Internal Medicine*, v. 161, n. 13, p. 1581–1586, 9 jul. 2001.

FILIPPI, E. et al. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *European Journal of Human Genetics*, v. 12, n. 3, p. 199–205, mar. 2004.

FLAKOLL, P. et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, v. 20, n. 5, p. 445–451, maio 2004.

FLEISSNER, C. K. et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *The British Journal of Nutrition*, v. 104, n. 6, p. 919–929, set. 2010.

FÓFANO DO LAGO, M. et al. Influence of the unsaturated fatty acids on body weight, glucose, and lipids metabolism in obese women with Pro12Pro genotype in PPAR $\gamma$ 2 gene. *Nutrición Hospitalaria*, v. 33, n. 2, p. 277–283, abr. 2016.

FONTAINE, K. R. et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA*, v. 289, n. 2, p. 187–193, 8 jan. 2003.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation; Food and Agriculture Organization of the United Nations: Rome, Italy; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006. 2006.

FRAYLING, T. M.; TIMPSON, N. J.; WEEDON, M. N. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, v. 5836, p. 889–894, 2007.

FREDRIKSSON, R. et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*, v. 149, n. 5, p. 2062–2071, maio 2008.

FREELAND, K. R.; WOLEVER, T. M. S. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *The British Journal of Nutrition*, v. 103, n. 3, p. 460–466, fev. 2010.

- FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, v. 18, n. 6, p. 499–502, jun. 1972.
- FURUHASHI, M. et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*, v. 447, n. 7147, p. 959–965, 21 jun. 2007.
- GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 316, n. 2, p. 129–139, 25 mar. 2010.
- GAO, Z. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, v. 58, n. 7, p. 1509–1517, jul. 2009.
- GARCÍA-PERIS, P. et al. Effect of a mixture of inulin and fructo-oligosaccharide on *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* intestinal microbiota of patients receiving radiotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutricion Hospitalaria*, v. 27, n. 6, p. 1908–1915, dez. 2012.
- GE, H. et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology*, v. 149, n. 9, p. 4519–4526, set. 2008.
- GÉRARD, P. Metabolism of Cholesterol and Bile Acids by the Gut Microbiota. *Pathogens*, v. 3, n. 1, p. 14–24, 30 dez. 2013.
- GÉRARD, P. Gut microbiota and obesity. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, v. 73, n. 1, p. 147–162, jan. 2016.
- GERKEN, T. et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science (New York, N.Y.)*, v. 318, n. 5855, p. 1469–1472, 30 nov. 2007.
- GHOSHAL, S. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of Lipid Research*, v. 50, n. 1, p. 90–97, jan. 2009.
- GIBSON, G. R. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, v. 14, n. 8, p. 491–502, ago. 2017.
- GIGANTE, D. Prevalência de obesidade em adultos e seus fatores de risco. *Revista de Saúde Pública*, v. 31, n. 3, p. 236–246, 1997.
- GOMES, A. C.; HOFFMANN, C.; MOTA, J. F. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, v. 9, n. 4, p. 308–325, 04 2018.
- GOMEZ-ARANGO, L. F. et al. Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. *Gut Microbes*, v. 9, n. 3, p. 189–201, 13 mar. 2018.
- GONG, J. et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*, v. 14, n. 14, p. 2993, 21 jul. 2022.
- GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. Obesity. *Nature Reviews. Disease Primers*, v. 3, p. 17034, 15 jun. 2017.

- GRAY, J. W.; PEDLER, S. J. Antibiotic-resistant enterococci. *The Journal of Hospital Infection*, v. 21, n. 1, p. 1–14, maio 1992.
- GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 26, n. 4, p. 364–373, maio 2016.
- GURUNG, M. et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, v. 51, p. 102590, jan. 2020.
- GUZMAN-ORNELAS, M.-O. et al. Association of ADIPOQ +45T>G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-Mestizo population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 5, p. 369–378, 17 out. 2012.
- HALLAL, P. C.; VICTORA, C. G. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 36, n. 3, p. 556, mar. 2004.
- HARDY, G. H. MENDELIAN PROPORTIONS IN A MIXED POPULATION. *Science (New York, N.Y.)*, v. 28, n. 706, p. 49–50, 10 jul. 1908.
- HARRIS, K. et al. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *Journal of Obesity*, v. 2012, p. 879151, 2012.
- HARTTIG, U. et al. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 65 Suppl 1, p. S87-91, jul. 2011.
- 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.
- HERMSDORFF, H. H. M.; VOLP, A. C. P.; BRESSAN, J. [Macronutrient profile affects diet-induced thermogenesis and energy intake]. *Archivos Latinoamericanos De Nutricion*, v. 57, n. 1, p. 33–42, mar. 2007.
- HERSOUG, L.-G.; MØLLER, P.; LOFT, S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 17, n. 4, p. 297–312, abr. 2016.
- HILDEBRANDT, M. A. et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, v. 137, n. 5, p. 1716- 1724.e1–2, nov. 2009.
- HOFFSTEDT, J. et al. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Hormone and Metabolic Research*, v. 34, n. 7, p. 355–359, 2002.
- HOLSCHER, H. D. et al. Fiber supplementation influences phylogenetic structure and functional capacity of the human intestinal microbiome: follow-up of a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 101, n. 1, p. 55–64, jan. 2015.

HOOVER, L. V.; MIDTVEDT, T.; GORDON, J. I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual Review of Nutrition*, v. 22, p. 283–307, 2002.

HOSOMI, K. et al. Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 4477, 18 ago. 2022.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE ADVANCEMENT OF KINANTHROPOMETRY (ISAK). International standards for anthropometric assessment. 2001.

JAMAR, G.; PISANI, L. P. Inflammatory crosstalk between saturated fatty acids and gut microbiota-white adipose tissue axis. *European Journal of Nutrition*, v. 62, n. 3, p. 1077–1091, abr. 2023.

JANDHYALA, S. M. et al. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, v. 21, n. 29, p. 8787–8803, 7 ago. 2015.

JIN, Q. et al. The causality between intestinal flora and allergic diseases: Insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1121273, 2023.

JOHN, G. K.; MULLIN, G. E. The Gut Microbiome and Obesity. *Current Oncology Reports*, v. 18, n. 7, p. 45, jul. 2016.

JONES, R. N. et al. Emerging multiply resistant enterococci among clinical isolates. I. Prevalence data from 97 medical center surveillance study in the United States. *Enterococcus Study Group. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 21, n. 2, p. 85–93, fev. 1995.

JULIBERT, A.; BIBILONI, M. DEL M.; TUR, J. A. Dietary fat intake and metabolic syndrome in adults: A systematic review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 29, n. 9, p. 887–905, 1 set. 2019.

JUST, S. et al. The gut microbiota drives the impact of bile acids and fat source in diet on mouse metabolism. *Microbiome*, v. 6, n. 1, p. 134, 2 ago. 2018.

KALIANNAN, K. et al. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Scientific Reports*, v. 5, p. 11276, 11 jun. 2015.

KANG, L. et al. Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 4628, 25 fev. 2021.

KARLSSON, J. et al. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *International Journal of Obesity (2005)*, v. 31, n. 8, p. 1248–1261, ago. 2007.

KASHTANOVA, D. A. et al. Gut Microbiota in Patients with Different Metabolic Statuses: Moscow Study. *Microorganisms*, v. 6, n. 4, p. 98, 25 set. 2018.

KATOH, K.; STANDLEY, D. M. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Molecular Biology and Evolution*, v. 30, n. 4, p. 772–780, abr. 2013.

- KATSIKI, N.; MIKHAILIDIS, D. P.; MANTZOROS, C. S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 65, n. 8, p. 1109–1123, ago. 2016.
- KHAN, M. J. et al. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of Obesity*, v. 2016, p. 7353642, 2016.
- KIM, B.-R. et al. Deciphering Diversity Indices for a Better Understanding of Microbial Communities. v. 27, n. 12, p. 2089–2093, 28 dez. 2017.
- KIM, C. et al. Genomic insights from *Monoglobus pectinilyticus*: a pectin-degrading specialist bacterium in the human colon. *The ISME Journal*, v. 13, 6 fev. 2019.
- KIM, E.; KIM, D.-B.; PARK, J.-Y. Changes of Mouse Gut Microbiota Diversity and Composition by Modulating Dietary Protein and Carbohydrate Contents: A Pilot Study. *Preventive Nutrition and Food Science*, v. 21, n. 1, p. 57–61, mar. 2016.
- KIM, H.-J. et al. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean journal of pediatrics*, v. 56, n. 9, p. 369–376, 1 set. 2013.
- KIMURA, I. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature Communications*, v. 4, p. 1829, 2013.
- KOH, A. et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, v. 165, n. 6, p. 1332–1345, 2 jun. 2016.
- KOLOTKIN, R. L. et al. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obesity Research*, v. 9, n. 2, p. 102–111, fev. 2001.
- KONEMAN, E. *Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- KOSTNER, G. M. et al. Determination of high-density lipoproteins: screening methods compared. *Clinical Chemistry*, v. 25, n. 6, p. 939–942, jun. 1979.
- KOUTNIKOVA, H. et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*, v. 9, n. 3, p. e017995, 30 mar. 2019.
- KOVATCHEVA-DATCHARY, P. et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metabolism*, v. 22, n. 6, p. 971–982, 1 dez. 2015.
- KRAJMALNIK-BROWN, R. et al. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 27, n. 2, p. 201–214, abr. 2012.
- KRISHNAN, S.; COOPER, J. A. Effect of dietary fatty acid composition on substrate utilization and body weight maintenance in humans. *European Journal of Nutrition*, v. 53, n. 3, p. 691–710, abr. 2014.
- KUMARI, M. et al. *Lacticaseibacillus rhamnosus*-Derived Exopolysaccharide Attenuates D-Galactose-Induced Oxidative Stress and Inflammatory Brain Injury and Modulates Gut Microbiota in a Mouse Model. *Microorganisms*, v. 10, n. 10, p. 2046, 17 out. 2022.

- LAM, Y. Y. et al. Effects of dietary fat profile on gut permeability and microbiota and their relationships with metabolic changes in mice. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, v. 23, n. 7, p. 1429–1439, jul. 2015.
- LAU, E. et al. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity. *Nutrition & Metabolism*, v. 13, p. 31, 2016.
- LEIBOVITZH, H. et al. Altered Gut Microbiome Composition and Function Are Associated With Gut Barrier Dysfunction in Healthy Relatives of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, v. 163, n. 5, p. 1364–1376.e10, nov. 2022.
- LEITE, L. D.; ROCHA, É. D. DE M.; BRANDÃO-NETO, J. Obesity: an inflammatory disease. *Ciência & Saúde*, v. 2, n. 2, p. 85, 23 ago. 2010.
- LESNIAK, N. A. et al. The Gut Bacterial Community Potentiates *Clostridioides difficile* Infection Severity. *mBio*, v. 13, n. 4, p. e0118322, 30 ago. 2022.
- LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 102, n. 31, p. 11070–11075, 2 ago. 2005.
- LEY, R. E. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science (New York, N.Y.)*, v. 320, n. 5883, p. 1647–1651, 20 jun. 2008.
- LIMA, L.; SAMPAIO, H. Caracterização socioeconômica, antropométrica e alimentar de obesos graves. *Revista de Ciência e Saúde Coletiva*, v. 12, n. 4, p. 1011–1020, 2007.
- LIU, B.-N. et al. Gut microbiota in obesity. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 25, p. 3837–3850, 7 jul. 2021.
- LOHMAN, T. Anthropometric Standardization Reference Manual. *J. Hum. Kinet*, 1988.
- LOOS, R. J. F. The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *European Journal of Pharmacology*, v. 660, n. 1, p. 156–164, 11 jun. 2011.
- LOZUPONE, C. A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, v. 489, n. 7415, p. 220–230, set. 2012.
- LUO, M. et al. Causal effects of gut microbiota on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, p. 1142140, 2023.
- MA, H.-Y. et al. The role of IL-17 signaling in regulation of the liver-brain axis and intestinal permeability in Alcoholic Liver Disease. *Current Pathobiology Reports*, v. 4, n. 1, p. 27–35, mar. 2016.
- MALO, M. S. et al. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut*, v. 59, n. 11, p. 1476–1484, nov. 2010.
- MANDAL, S. et al. Analysis of composition of microbiomes: a novel method for studying microbial composition. *Microbial Ecology in Health and Disease*, v. 26, p. 10.3402/mehd.v26.27663, 29 maio 2015.



- MARQUES, T. M. et al. Dietary trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid alters fatty acid metabolism and microbiota composition in mice. *The British Journal of Nutrition*, v. 113, n. 5, p. 728–738, 14 mar. 2015.
- MARTI, A.; MARTINEZ, J. A. Genetics of obesity: gene x nutrient interactions. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*, v. 76, n. 4, p. 184–193, jul. 2006.
- MARTI, A.; MARTINEZ-GONZÁLEZ, M. A.; MARTINEZ, J. A. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society*, v. 67, n. 1, p. 1–8, fev. 2008.
- MARTINS, M. C. et al. Polymorphisms in the leptin (rs7799039) gene are associated with an increased risk of excessive gestational weight gain but not with leptin concentration during pregnancy. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, v. 47, p. 53–62, nov. 2017.
- MARTONI, C. J. et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active *L. reuteri* NCIMB 30242. *Gut Microbes*, v. 6, n. 1, p. 57–65, 2015.
- MCCONELL, G. K. et al. L-Arginine infusion increases glucose clearance during prolonged exercise in humans. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, v. 290, n. 1, p. E60–E66, jan. 2006.
- MCGOWAN, M. W. et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clinical Chemistry*, v. 29, n. 3, p. 538–542, mar. 1983.
- MCNELIS, J. C. et al. GPR43 Potentiates  $\beta$ -Cell Function in Obesity. *Diabetes*, v. 64, n. 9, p. 3203–3217, set. 2015.
- MENDONÇA, C. P.; ANJOS, L. A. DOS. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0102-311X2004000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2004000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). *Cadernos de Saúde Pública*, v. 20, n. 3, p. 698–709, jun. 2004.
- MENEZES, C. et al. Genetic polymorphisms and plasma concentrations of leptin (rs7799039) and adiponectin (rs17300539) are associated with obesity in children and adolescents. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 40, 1 jun. 2022.
- MIN, H. S. et al. Blood Triglycerides Levels and Dietary Carbohydrate Indices in Healthy Koreans. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, v. 49, n. 3, p. 153–164, maio 2016.
- MIN, Y. W.; RHEE, P.-L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *Clinical Therapeutics*, v. 37, n. 5, p. 968–975, 1 maio 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/plano-de-acoes-estrategicas-para-o-enfrentamento-das-doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt>>. Acesso em: 18 ago. 2020.

- MOROTOMI, M. et al. *Dialister succinatiphilus* sp. nov. and *Barnesiella intestinihominis* sp. nov., isolated from human faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 58, n. Pt 12, p. 2716–2720, dez. 2008.
- MOTTA, D. G. et al. Consumo alimentar de famílias de baixa renda no município de Piracicaba/SP. *Saúde Rev*, 13. v. 6, p. 63–70, 2004.
- MUJICO, J. R. et al. Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. *The British Journal of Nutrition*, v. 110, n. 4, p. 711–720, ago. 2013.
- MUKHERJEE, A. et al. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health. *Gut Microbes*, v. 12, n. 1, p. 1802866, 9 nov. 2020.
- MURALIDHARAN, J. et al. Plant-Based Fat, Dietary Patterns Rich in Vegetable Fat and Gut Microbiota Modulation. *Frontiers in Nutrition*, v. 6, p. 157, 2019.
- NGUYEN, T. T. et al. Gut microbiome in Schizophrenia: Altered functional pathways related to immune modulation and atherosclerotic risk. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 91, p. 245–256, jan. 2021.
- NICOLUCCI, A. C. et al. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*, v. 153, n. 3, p. 711–722, set. 2017.
- NORIEGA, B. S. et al. Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota. *Case Reports in Medicine*, v. 2016, p. 3089303, 2016.
- NÚCLEO DE EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA DA NUTRIÇÃO (NEBIN). Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). *New Brazil Nutri REC24h. Versão 2.0*. Rio de Janeiro, 2018.
- OCHOA, M. et al. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. *Mol Gen Metab*, 92. p. 351–358, 2007.
- OÑATE, F. P. et al. *Adlercreutzia equolifaciens* Is an Anti-Inflammatory Commensal Bacterium with Decreased Abundance in Gut Microbiota of Patients with Metabolic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 15, p. 12232, 31 jul. 2023.
- ONG, K. L. et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with adiponectin level and hypertension in Hong Kong Chinese. *European Journal of Endocrinology*, v. 163, n. 2, p. 251–257, ago. 2010.
- PANDA, S. et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PloS One*, v. 9, n. 4, p. e95476, 2014.
- PATTERSON, E. et al. Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *The British Journal of Nutrition*, v. 111, n. 11, p. 1905–1917, 14 jun. 2014.
- PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays in Biochemistry*, v. 42, p. 105–117, 2006.
- PEDREGOSA, F. et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, v. 12, n. 85, p. 2825–2830, 2011.

- PENG, L. et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of Nutrition*, v. 139, n. 9, p. 1619–1625, set. 2009.
- PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, abr. 2005.
- PINART, M. et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, v. 14, n. 1, p. 12, 21 dez. 2021.
- PRAJAPATI, B. et al. Investigation of Chitosan for Prevention of Diabetic Progression Through Gut Microbiota Alteration in Sugar Rich Diet Induced Diabetic Rats. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 17, n. 2, p. 173–184, 2015.
- PRICE, M. N.; DEHAL, P. S.; ARKIN, A. P. FastTree 2 – Approximately Maximum-Likelihood Trees for Large Alignments. *PLoS ONE*, v. 5, n. 3, p. e9490, 10 mar. 2010.
- PRYDE, S. E. et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS microbiology letters*, v. 217, n. 2, p. 133–139, 17 dez. 2002.
- PUZZIFERRI, N. et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*, v. 312, n. 9, p. 934–942, 3 set. 2014.
- QIN, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, v. 490, n. 7418, p. 55–60, 4 out. 2012.
- QUAST, C. et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Research*, v. 41, n. Database issue, p. D590–D596, jan. 2013.
- QUINTON, N. D. et al. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Human Genetics*, v. 108, n. 3, p. 233–236, mar. 2001.
- RASKILIENE, A. et al. Associations of MC4R, LEP, and LEPR Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes*, v. 12, n. 6, p. 949, 21 jun. 2021.
- RENDEIRO, L. C. et al. Consumo alimentar e adequação nutricional de adultos com obesidade. *RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 12, n. 76, p. 996–1008, 2018.
- RICHMOND, W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clinical Chemistry*, v. 19, n. 12, p. 1350–1356, dez. 1973.
- RIZZATTI, G. et al. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *BioMed Research International*, v. 2017, p. 9351507, 2017.
- ROBERTSON, M. D. et al. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 82, n. 3, p. 559–567, set. 2005.
- ROHR, M. W. et al. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, v. 11, n. 1, p. 77–91, 1 jan. 2020.

- ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 1, 2006.
- ROSENBAUM, M.; KNIGHT, R.; LEIBEL, R. L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, v. 26, n. 9, p. 493–501, set. 2015.
- RYO, M. et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, v. 68, n. 11, p. 975–981, nov. 2004.
- SAAD, M. J. A.; SANTOS, A.; PRADA, P. O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda, Md.)*, v. 31, n. 4, p. 283–293, jul. 2016.
- SALYERS, A. A. et al. Fermentation of mucins and plant polysaccharides by anaerobic bacteria from the human colon. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 34, n. 5, p. 529–533, nov. 1977.
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 105, n. 43, p. 16767–16772, 28 out. 2008.
- SANMIGUEL, C.; GUPTA, A.; MAYER, E. A. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Current obesity reports*, v. 4, n. 2, p. 250–261, jun. 2015.
- SCHIFFRIN, E. et al. The inflammatory status of the elderly: the intestinal contribution. *Mutat Res*, v. 690, p. 50–56, 2010.
- SCHLOSS, P. D. et al. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 75, n. 23, p. 7537–7541, dez. 2009.
- SCHOELER, M.; CAESAR, R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, v. 20, n. 4, p. 461–472, dez. 2019.
- SEGAL, A.; FANDIÑO, J. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 24, p. 68–72, dez. 2002.
- SEKIMOTO, H. et al. Interrelationship between serum and fecal sterols. *Japanese Journal of Medicine*, v. 22, n. 1, p. 14–20, jan. 1983.
- SHABANA, -; HASNAIN, S. Leptin promoter variant G2548A is associated with serum leptin and HDL-C levels in a case control observational study in association with obesity in a Pakistani cohort. *Journal of Biosciences*, v. 41, n. 2, p. 251–255, jun. 2016.
- SHANAHAN, F. The colonic microbiota in health and disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 29, n. 1, p. 49–54, jan. 2013.
- SHAO, X. et al. Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 8, p. 170, 20 jul. 2017.
- SIMÕES, C. D. et al. Habitual dietary intake is associated with stool microbiota composition in monozygotic twins. *The Journal of Nutrition*, v. 143, n. 4, p. 417–423, abr. 2013.

- SINGH, R. K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, v. 15, n. 1, p. 73, 08 2017.
- SO, S. Y. et al. Yeast  $\beta$ -glucan reduces obesity-associated *Bifidobacteria* abundance and modulates bile acid metabolism in healthy and high-fat diet mouse models. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 321, n. 6, p. G639–G655, 1 dez. 2021.
- SONG, H. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 137, n. 3, p. 852–860, mar. 2016.
- SONNENBURG, J. L.; BÄCKHED, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, v. 535, n. 7610, p. 56–64, 7 jul. 2016.
- SOUZA, R. G. M. DE et al. Validação de fotografias de alimentos para estimativa do consumo alimentar. *Revista de Nutrição*, v. 29, p. 415–424, jun. 2016.
- SPELIOTES, E. K. et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, v. 42, n. 11, p. 937–948, nov. 2010.
- SRINIVASAN, S. *Amnibacterium*. In *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (eds W. B. Whitman, F. Rainey, P. Kämpfer, M. Trujillo, J. Chun, P. DeVos, B. Hedlund and S. Dedysh). Em: [s.l: s.n.].
- STEINFELDT, L.; ANAND, J.; MURAYI, T. Food reporting patterns in the USDA Automated Multiple-Pass Method. *Procedia Food Sci*, v. 2, p. 145–156, 2013.
- STOLL, D. A. et al. *Adlercreutzia rubneri* sp. nov., a resveratrol-metabolizing bacterium isolated from human faeces and emended description of the genus *Adlercreutzia*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 71, n. 9, p. 004987, set. 2021.
- STRATIGOPOULOS, G. et al. Regulation of *Fto/Ftm* gene expression in mice and humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 294, n. 4, p. R1185-1196, abr. 2008.
- STUTZMANN, F. Association of *LEPR* rs1137101 polymorphism with obesity and metabolic syndrome. *Obesity*, v. 22, n. 9, p. 2051–2055, 2014.
- SUEZ, J. et al. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes*, v. 6, n. 2, p. 149–155, 2015.
- SYED, I.; WOOTEN, R. M. Interactions Between Pathogenic *Burkholderia* and the Complement System: A Review of Potential Immune Evasion Mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 701362, 2021.
- TANG, W. H. W.; KITAI, T.; HAZEN, S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, v. 120, n. 7, p. 1183–1196, 31 mar. 2017.
- TAP, J. et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environmental Microbiology*, v. 17, n. 12, p. 4954–4964, dez. 2015.
- TAVARES, T. B.; NUNES, S. M.; SANTOS, M. DE O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev Med*, v. 20, n. 3, p. 359–366, 2010.

TBCA. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Versão 7.1. Food Research Center, 2020.

TICINESI, A. et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*, v. 9, n. 12, p. 1303, 30 nov. 2017.

TOKAREK, J. et al. What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases. *Microorganisms*, v. 10, n. 1, p. 52, 27 dez. 2021.

TOLHURST, G. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, v. 61, n. 2, p. 364–371, fev. 2012.

TOMASSEN, M. M. M. et al. Dietary fat induced chylomicron-mediated LPS translocation in a bicameral Caco-2cell model. *Lipids in Health and Disease*, v. 22, p. 4, 12 jan. 2023.

TROJAN, R. M.; SIPRAKI, R. Perspectivas de estudos comparados a partir da aplicação da escala Likert de 4 pontos: um estudo metodológico da pesquisa TALIS. *Revista Ibero-Americana de Estudos em Educação*, p. 275–300, 7 jul. 2015.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, v. 444, n. 7122, p. 1027–1031, 21 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, 17 abr. 2008.

TURNBAUGH, P. J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, v. 457, n. 7228, p. 480–484, 22 jan. 2009.

VAKILI, S. et al. Association of high dietary saturated fat intake and uncontrolled diabetes with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 27, n. 10, p. 1389–1397, out. 2015.

VALLES-COLOMER, M. et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, v. 4, n. 4, p. 623–632, abr. 2019.

VANDENPLAS, Y. et al. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, v. 78, p. 110812, out. 2020.

VASCONCELOS, P.; NETO, S. Qualidade de vida de pacientes obesos em preparo para a cirurgia bariátrica. *PSICO*, v. 39, p. 58–65, 2008.

VAZIRI, N. D.; YUAN, J.; NORRIS, K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology*, v. 37, n. 1, p. 1–6, 2013.

VEERABATHIRAN, R. et al. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus - a meta-analysis. *Annals of Medicine*, v. 55, n. 2, p. 2302520, 2023.

VIGITEL. Diabetes, hipertensão e obesidade avançam entre os brasileiros. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46792-diabetes-hipertensao-e-obesidade-avancam-entre-os-brasileiros-2>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

VIGITEL. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis obtidos por inquérito telefônico - VIGITEL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023.

VILLANUEVA-MILLÁN, M. J.; PÉREZ-MATUTE, P.; OTEO, J. A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 71, n. 3, p. 509–525, set. 2015.

VRIEZE, A. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, v. 143, n. 4, p. 913-916.e7, out. 2012.

WALTERS, W. A.; XU, Z.; KNIGHT, R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS letters*, v. 588, n. 22, p. 4223–4233, 17 nov. 2014.

WANG, Y. et al. The causal relationship between gut microbiota and bone mineral density: a Mendelian randomization study. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, p. 1268935, 23 out. 2023.

WEYER, C. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 86, n. 5, p. 1930–1935, maio 2001.

WHITTAKER, R. H. Vegetation of the Siskiyou Mountains, Oregon and California. *Ecological Monographs*, v. 30, n. 3, p. 279–338, jul. 1960.

WHITTAKER, R. H. Evolution and Measurement of Species Diversity. *Taxon*, v. 21, n. 2/3, p. 213–251, 1972.

WHO. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>>. Acesso em: 14 ago. 2019.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic - report of a WHO consultation on obesity. Disponível em: <<http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/en/index.html>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Disponível em: <[http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/index.html](http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html)>. Acesso em: 14 ago. 2018.

WHO. What causes obesity and overweight. . Acesso em: 22 jan. 2019a.

WHO. Obesity and overweight. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 14 ago. 2018b.

WILKINS, A. T.; REIMER, R. A. Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. *Microorganisms*, v. 9, n. 2, p. 413, 17 fev. 2021.

WILLETT, W. *Nutritional Epidemiology*. 2. ed. [s.l.] New York: Oxford University Press, 1998.

WILLHELM, F. F. Consumo de gordura saturada e incidência de diabetes mellitus tipo 2 no estudo ELSA-Brasil. 2016.

WOF. World Obesity Day: 'All countries significantly off track to meet 2025 WHO targets on Obesity'. Disponível em: <<https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-day-all-countries-significantly-off-track-to-meet-2025-who-targets-on-obesity>>. Acesso em: 2 fev. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 18 mar. 2024.

WU, G. D. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* (New York, N.Y.), v. 334, n. 6052, p. 105–108, 7 out. 2011.

WU, X. et al. Gut microbiota and hypertensive disorders in pregnancy: evidence from the Mendelian randomization study. *Aging*, v. 15, n. 17, p. 9105–9127, 11 set. 2023.

XI, B. et al. Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, v. 7, p. e45731, 25 set. 2012.

YAMAUCHI, T. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*, v. 7, n. 8, p. 941–946, ago. 2001.

YANG, L. et al. Brain targeted peptide-functionalized chitosan nanoparticles for resveratrol delivery: Impact on insulin resistance and gut microbiota in obesity-related Alzheimer's disease. *Carbohydrate Polymers*, v. 310, p. 120714, 15 jun. 2023.

YANG, Q. et al. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, v. 12, n. 2, 31 jan. 2020.

YAZIGI, A. Rôle de la flore intestinale dans l'insulinorésistance et l'obésité. *Maladies métaboliques*, v. 37, p. 1427–1430, 2008.

YIN, Z. et al. A Large Genetic Causal Analysis of the Gut Microbiota and Urological Cancers: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Nutrients*, v. 15, n. 18, p. 4086, 21 set. 2023.

YUNSHENG, M. et al. Association between Carbohydrate Intake and Serum Lipids. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 25, n. 2, p. 155–163, abr. 2006.

ZAYANI, N. et al. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 31, n. 6, p. e22148, nov. 2017.

ZHANG, M.; YANG, X.-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n. 40, p. 8905–8909, 28 out. 2016.

ZHANG, Y. et al. Minor alleles of FTO rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1249070, 2023.

ZHU, X. et al. A High-Fat Diet Increases the Characteristics of Gut Microbial Composition and the Intestinal Damage Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 23, p. 16733, 24 nov. 2023.



## APÊNDICE I – Parecer Consubstanciado do CEP

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO / HUCFF-  
UFRJ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Microbiota Intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica..

**Pesquisador:** Ellane Lopes Rosado

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 16427219.2.0000.5257

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**Patrocinador Principal:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.475.044

**Apresentação do Projeto:**

Protocolo recebido em 28.6.2019.

As informações colocadas nos campos denominados "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1369514.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 28/06/2019).

#### Introdução

1. INTRODUÇÃO 1.1. OBESIDADE: EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E TRATAMENTO A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a obesidade um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, devido ao aumento de sua incidência e às graves consequências que pode acarretar, sendo considerada a mais importante desordem nutricional nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (GONZÁLEZ-MUNIESA et al., 2017). A obesidade é considerada fator de risco para a gênese e agravamento de outras doenças como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e do estado pró-trombótico (ARMANI et al., 2017). Na Pesquisa

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff/ufjf.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO / HUCFF-  
UFRJ



Continuação do Parecer: 3.475.044

Outros	CvLattesJoaoRegisIvarCameiro.pdf	18/06/2019 15:04:56	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Outros	CvLattesFernandaCristinaCarvalhoMato sMagno.pdf	18/06/2019 15:04:26	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Outros	CvLattesReginaMariaCavalcantiPilottoD omInques.pdf	18/06/2019 15:03:54	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Outros	CvLattesLeandroAraujoLobo.pdf	18/06/2019 15:03:25	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Outros	CvLattesAnaLuisaKremerFaller.pdf	18/06/2019 15:03:00	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Outros	CvLattesTaisdeSouzaLopes.pdf	18/06/2019 15:02:21	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Outros	cvEilaneRosado.pdf	18/06/2019 15:01:36	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Orçamento	ORCAMENTODETALHADO.docx	18/06/2019 14:58:00	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaodeInfraestrutura.pdf	18/06/2019 14:56:54	Eilane Lopes Rosado	Aceito
Cronograma	Cronogramadeexecucao.docx	18/06/2019 14:54:10	Eilane Lopes Rosado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Julho de 2019

Assinado por:  
Carlos Alberto Guimarães  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

## ANEXO I - MANUAL DE CAMPO

PROJETO DE PESQUISA:

**“Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica”**

Desenvolvido por:

Profa. Dra. Taís de Souza Lopes  
Nutricionista Leysimar de Oliveira  
Siais

Novembro de 2019

Equipe:

Pesquisadores

- \* Eliane Lopes Rosado, DSc, Professor Associado; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF:027.816.686-56
- \* Ana Luísa Kremer Faller, DSc, Professor Adjunto; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF: 053.458.747-00
- \* Tais de Souza Lopes, DSc, Professor Adjunto; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF: 093.566.677-05
- \* Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno; DSc, nutricionista do PROCIBA do HUCFF da UFRJ. CPF: 091.761.067-99
- \* Regina Maria Cavalcanti Pilotto Domingues; DSc, professora do Instituto de Microbiologia Paulo Góes da UFRJ. CPF: 864.888.997-91.
- \* Leandro Araujo Lobo; DSc, professor do Instituto de Microbiologia Paulo Góes da UFRJ. CPF: 052.033.347-06
- \* João Régis Ivar Carneiro; DSc, médico do PROCIBA do HUCFF da UFRJ. CPF:021.781.547-27.

Pesquisadores colaboradores:

Alunos de pós-graduação

- \* Leysimar de Oliveira Siais, nutricionista, discente do Programa de Pós-Graduação em Nutrição; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF: 148.869.847-38
- \*
- \* Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra, nutricionista, discente do Programa de Pós- Graduação em Nutrição Clínica; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF: 118.664.277-76

**Instituições envolvidas:**

Instituto de Nutrição Josué de Castro / Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Instituto de Microbiologia Paulo Góes / Universidade Federal do Rio de Janeiro  
PROCIBA/HUCFF/UFRJ.

## Sumário

	Pág.
Apresentação	4
1. O ENTREVISTADOR E A PESQUISA	4
2. COLETA DE DADOS	5
2.1 Abordagem de pacientes do PROCIBA	5
2.2 Apresentação do entrevistador	6
3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	6
4. CRONOGRAMA.	7
5. ORIENTAÇÕES SOBRE ITENS ESPECÍFICOS DO QUESTIONÁRIO	8
5.1 Identificação do entrevistado	8
5.2 Endereço	8
5.3 Informação sobre o domicílio	9
5.4 Questionário de Frequência de Consumo de Alimentos (QFCA)	9
5.5 Informações sobre Saúde	10
5.6 Informações sobre a Prática de Atividade Física	10
7. COLETA DE DADOS ANTROPOMÉTRICOS	10
7.1 Procedimentos para a Tomada da Estatura (STEWART et al., 2011).	11
7.2 Aferição de massa corporal (STEWART et al., 2011).	12
7.3 Procedimentos para Medir o Perímetro de Cintura (STEWART et al., 2011).	13
7.4 Procedimentos para Medir a Perímetro de Pescoço (STEWART et al., 2011).	14
8. ESCALA DE BRISTOL	14
9. QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS	14
10. INQUÉRITO RECORDATÓRIO DE 24 HORAS	15
10.1 Exemplo de Inquérito Recordatório 24 horas	17
11. PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL	18
11.1 Recomendações	18
11.2 Passo a passo para realização da BIA	19
12. FIM DA ENTREVISTA	20
13. RETORNO DOS RESULTADOS	20
14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
Apêndice I. Controle de Atividades do Coordenador de Campo	21
Apêndice II. Exemplo Calendário do Entrevistado	22
Apêndice III. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	23
Apêndice IV. Questionário Geral	26
Apêndice V. Instruções para coleta de fezes	45
Apêndice VI. Protocolo transporte e armazenamento de fezes	48

## Apresentação

Este documento apresenta as orientações que deverão nortear a coleta de dados da pesquisa “**Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica**”. São descritos aqui os procedimentos que deverão ser seguidos para o bom desempenho do entrevistador no campo.

### 1. O ENTREVISTADOR E A PESQUISA

Para que possa efetivamente contribuir para o conhecimento científico é necessário que as investigações se baseiam em informações confiáveis, isto é, deve-se assegurar que os dados obtidos na pesquisa de campo correspondam, o mais fielmente possível, à realidade. Neste ponto, reside a importância do entrevistador. Em entrevistas, para que sejam obtidas informações confiáveis, antes de tudo, é preciso estabelecer um clima de confiança e empatia com o entrevistado, procurando motivar o entrevistado para responder ao questionário e tentando criar um compromisso com a acurácia das respostas. Tais atitudes podem contribuir para a melhoria da qualidade da entrevista (PEREIRA; MONTEIRO, 1998).

O treinamento é feito para que todos os entrevistadores entendam e formulem as perguntas do questionário da mesma forma. Assim como, adotem procedimentos idênticos para a tomada das medidas antropométricas. Mas é importante, também, registrar no questionário as respostas de maneira adequada, não omitir e nem acrescentar dados. O bom entrevistador sabe como proceder para obter as informações desejadas sem correr o risco de influenciar no conteúdo das respostas dos entrevistados (PEREIRA; MONTEIRO, 1998).

O entrevistador tem que saber o que está perguntando e qual o sentido da questão que está formulando. É fundamental que o entrevistador saiba usar uma linguagem simples e adequada, mas deve ter o cuidado de não passar a ideia de que há uma resposta “certa” ou “errada” (PEREIRA; MONTEIRO, 1998).

O pesquisador deve portar sempre a sua identificação (carteira de identidade) e manter visível o crachá da pesquisa. Quando for levantada alguma dúvida quanto à sua relação com a pesquisa, apresente-os e passe os telefones dos coordenadores da pesquisa.

É indispensável que o pesquisador seja pontual quando agendar algum horário com o entrevistado, assim como é importantíssima a moderação nos modos

de falar e vestir, sendo indicado o uso de JALECO. O material a ser usado na entrevista deve estar sempre junto com o pesquisador: questionários, este manual, lápis (ou lapiseira) com apontador, caneta esferográfica, borracha, prancheta, régua, caderneta de anotações.

O entrevistador deve ser discreto com os dados e com o que lhe for dito e nunca permitir que os questionários sejam deixados em locais impróprios e passíveis de serem lidos por outros. Lembrar de nunca comentar com um entrevistado, o teor de outras entrevistas (PEREIRA; MONTEIRO, 1998). No contato com o entrevistado, o pesquisador deve ser cordial e utilizar a forma correta de tratamento, “senhor”, “senhora”, “Dona” ou “Seu”.

Outro aspecto essencial é o cuidado com os equipamentos, tanto no momento do transporte quanto no seu manuseio e uso. Devendo-se evitar situações em que haja o risco de roubo ou extravio, como deixar de guardar o equipamento em local adequado ao final do trabalho.

Uma qualidade essencial do entrevistador é a manutenção dos registros de todas as ocorrências no campo. Utilize a sua caderneta com frequência, anote tudo que acontece em campo diariamente.

## 2. COLETA DE DADOS

### 2.1. Abordagem de pacientes do PROCIBA

a) O participante será abordado na sala de espera do PROCIBA.

b) O entrevistado diz que “está com pressa”, “tem que sair”, “está ocupado”, ou você mesmo percebe que ele não está concentrado para responder às questões. Pergunte a ele se você pode voltar outro dia e em qual horário ele está disponível.

### 2.2 Apresentação do entrevistador

Ao se apresentar para o entrevistado, o pesquisador deve ter uma postura profissional e demonstrar domínio sobre os fundamentos, os objetivos e o desenvolvimento do projeto. Logo no começo pergunte o nome de quem lhe atendeu e passe a tratá-lo, de forma respeitosa, pelo seu nome: Sr. (Seu) ... ou Sra. (Dona).

A apresentação deve começar pelo próprio pesquisador. Por exemplo:

*“Meu nome é ..... sou da (Instituição). Eu gostaria de apresentar o projeto de pesquisa que estamos desenvolvendo. Essa pesquisa tem como objetivo, conhecer a flora intestinal de pessoas submetidas à cirurgia bariátrica e sua associação com o consumo alimentar. Gostaríamos de saber se o Sr. ou Sra. gostaria de colaborar com o nosso estudo ”*

Ao final da exposição, o apresentador deve esclarecer as dúvidas do entrevistado, e, se ele aceitar participar da pesquisa, entregar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), guardá-lo após a assinatura, e começar com o questionário. Cabe ressaltar que o TCLE deve ser assinado em duplicata, sendo uma via entregue ao participante e uma guardada pelo pesquisador. Em caso de recusa, tente algumas alternativas para convencê-lo a participar, mas não esqueça de agradecer a atenção antes de sair.



### 3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Após o indivíduo confirmar a sua disponibilidade em participar da pesquisa, o próximo passo é a apresentação e explicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Durante os esclarecimentos sobre o termo de consentimento, deve ser reforçado que a participação no estudo não implica em qualquer compromisso. Também, deve ser ressaltado que o entrevistado terá acesso aos resultados dos exames que vier a fazer e deve ser salientada a utilidade científica da informação obtida com este estudo. Por outro lado, o apresentador deve esclarecer que todas as informações obtidas serão confidenciais e que jamais os seus dados pessoais serão conhecidos por pessoas de fora da pesquisa.

Após os esclarecimentos necessários, será solicitado ao participante que assine o TCLE. Uma cópia do termo de consentimento deve permanecer com o mesmo. Em seguida à assinatura do TCLE, passa-se à entrevista. (No caso de recusa, lembrar de agradecer a atenção dispensada).

É bom lembrar que o entrevistado sempre gosta de saber do que trata a entrevista, que tipo de perguntas serão feitas, quanto tempo a entrevista vai demorar e quantas vezes o entrevistador retornará ao domicílio etc. Esses aspectos devem ser esclarecidos o mais precocemente possível junto ao entrevistado. Nunca é demais salientar que a honestidade é o ponto de partida para o clima de confiança tão necessário ao bom desenvolvimento da entrevista e à qualidade desejada dos dados! Ao longo da entrevista também é recomendável ir preparando o entrevistado para os itens que serão inquiridos, por exemplo:

- *Agora vou perguntar sobre os alimentos que v. usualmente consome.*
- *Esta parte do questionário é sobre atividade física.*

#### 4. CRONOGRAMA.

Esta pesquisa obedece ao seguinte cronograma:

Atividades a serem desenvolvidas	2019	2020		2021			2022		
	08-12	01-06	07-12	01-03	04-07	08-12	01-03	04-07	08-12
Revisão bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Submissão ao CEP	x								
Seleção dos participantes		x	x	x	x	x			
Avaliação dietética, antropométrica, laboratorial e da ingestão alimentar.					x	x	x	x	x
Acompanhamento dos participantes submetidos à cirurgia bariátrica		x	x	x	x	x	x	x	x
Qualificação do projeto de doutorado		x							
Análise estatística dos dados						x	x	x	
Preparo de relatórios parcial e final						x			x
Divulgação dos resultados						x		x	x
Defesa da tese de doutorado									x

## 5. ORIENTAÇÕES SOBRE ITENS ESPECÍFICOS DO QUESTIONÁRIO

A seguir são feitas algumas orientações sobre como proceder na aplicação do questionário (Apêndice 2).

Todo o questionário deve ser preenchido a LÁPIS!! Importante preencher o campo “ID”, localizado no cabeçalho, em TODAS AS P’S FOLHAS do questionário!

**OBSERVAÇÃO: IMPORTANTE FRISAR QUE, CASO O PARTICIPANTE SE RECUSE A RESPONDER QUALQUER QUESTÃO QUE SEJA, DEVE-SE RESPEITAR SEU POSICIONAMENTO, BASTANDO ESCREVER “RECUSA” AO LADO DA(S) QUESTÃO(ÕES).**

### **Critérios de elegibilidade:**

- ❖ Sexo feminino
- ❖ Maior de 18 anos
- ❖ Pré-operatório
- ❖  $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$
- ❖ 1 mês sem antibióticos e probióticos
- ❖ Não estar grávida ou amamentando
- ❖ Não estar em uso de fitoterápicos, suplementos, corticoide ou medicamento para emagrecer
- ❖ Não ter: hipo ou hipertireoidismo, neuropatia, doença inflamatória intestinal
- ❖ Previsão de cirurgia bariátrica

### **5.1 Identificação do entrevistado**

Explique que nesse momento você perguntará informações pessoais. Siga os seguintes passos:

1. Preencha todas as outras colunas. Dirija-se ao participante da seguinte forma:

*O senhor (a) poderia me dizer seu nome?*

*O senhor a) poderia me dizer sua idade?*

*E a data de nascimento? Estado civil?*

*Qual foi a última série que cursou e foi aprovado?*

*O senhor (a) poderia me dizer qual é sua ocupação atual?*

Item 01.9 – O entrevistador anota a cor da pele do entrevistado, segundo a sua percepção.

## **5.2 Endereço**

Itens de 02.1.1 a 02.1.5- *O(a) senhor(a)... poderia confirmar o seu endereço?*

Item 02.1.6 – *O senhor(a) teria algum telefone para contato?* (pode dizer que se esquecer de perguntar alguma coisa poderá ligar para ele/ela; pode dizer também que os responsáveis da pesquisa podem ligar para confirmar se a entrevista realmente aconteceu).

## **5.3 Informação sobre o domicílio**

Item 03.1 – *O senhor (a) poderia me dizer aproximadamente qual foi a renda total da sua família no último mês contando os salários, aposentadorias, pensões e outros rendimentos?*

Item 03.2 – *O senhor (a) poderia me dizer quantas pessoas incluindo o senhor (a) dependeram desta renda no último mês?*

## **5.3 Questionário de Frequência de Consumo de Alimentos (QFCA)**

Atenção para não superestimar o grupo de proteína (principalmente carnes, peixes e frango) em grandes refeições no questionário de frequência alimentar. Avaliar se as frequências são muito maiores que 14 grandes refeições por semana (desconsiderar consumo de ovos no café da manhã e lanche)

■ Inicie dizendo que você irá perguntar a frequência de consumo de alguns alimentos nos últimos seis meses. Para facilitar, se achar que é conveniente, pode mostrar o exemplo no questionário para o entrevistado. Abaixo, um exemplo de como perguntar sobre o consumo de arroz:

- *Nos últimos 6 meses, o senhor(a) teve o costume de comer arroz?*
- *Sim.*
- *Com que frequência o senhor come arroz? Todos os dias? Alguns dias na semana?*
- *Todos os dias.*

*Se come todos os dias, quantas vezes por dia come arroz?*

- *Duas vezes por dia*
  - *Quando o senhor come arroz, qual a medida que usa pra servir: colher de sopa ou colher de servir?*
  - *Colher de servir.*
- Quantas colheres de servir o senhor (a senhora) costuma colocar no prato?*
- *Uma colher de servir.*

Lembre-se de se referir sempre aos últimos seis meses. Utilize a régua para não marcar a frequência em linha errada.

Nesta pesquisa o QFCA será aplicado três vezes: na linha de base, seis e 12 meses após a cirurgia.

Observações:

✓ Na opção “manteiga/margarina”, o entrevistador deve sublinhar a opção relatada pelo entrevistado. Para que não haja equívoco, deve-se investigar por meio de perguntas mais específicas que envolvam marcas e/ou mostrar álbum fotográfico e solicitar que o paciente aponte o produto consumido.

✓ O álbum fotográfico consiste em um material ilustrativo de porções em medidas caseiras e produtos específicos. Este material de apoio será indispensável neste momento.

✓ O entrevistador não deve externar julgamento de qualquer natureza a respeito das respostas referidas pelo entrevistado, uma vez que essa atitude poderia influenciar nas demais respostas.

04.1 e 04.2 Pergunte ao entrevistado se ele realiza a refeição (seguir a ordem que aparece no quadro) e, depois, questione sobre a frequência de realização e o local

### **5.5 Informações sobre Saúde**

Faça as questões exatamente como estão escritas.

### **5.6. Informações sobre a Prática de Atividade Física**

Faça as questões exatamente como estão escritas.

1. Caso seja necessário, explicar o termo “exercício vigoroso” como sendo aquele que altera a respiração, constituindo um obstáculo para a fala simultânea.
2. Importante frisar que o tempo de inatividade/dia por si só não caracteriza, necessariamente, sedentarismo.

## **7. COLETA DE DADOS ANTROPOMÉTRICOS**

Nesta pesquisa serão coletados os seguintes dados antropométricos: estatura, massa corporal, perímetros da cintura e pescoço. Para essa coleta devemos lembrar

dos seguintes pontos:

A estatura e os perímetros da cintura e pescoço serão medidos duas vezes.

Recomenda-se proceder à tomada das medidas na seguinte ordem:

1. estatura (1a.)
2. perímetro de pescoço (1a.)
3. perímetro de cintura (1a.)
4. Massa corporal
5. estatura (2a.)
6. perímetro de pescoço (2a.)
7. perímetro de cintura (2a.)

Serão utilizados os seguintes equipamentos:

- ❖ Antropômetro portátil Altorexata®.
- ❖ Balança plataforma eletrônica Filizola® Personal Line 200 com capacidade de 200kg e precisão de 50g.
- ❖ Fita métrica inelástica e inextensível Cescorf®.

### **7.1 Procedimentos para a Tomada da Estatura (ISAK, 2019).**

A estatura será obtida através de estadiômetro adequado com variação de 0,5 cm. As medidas de estatura dos adultos, serão tomadas 2 vezes, tirando-se a média. Admitir-se-á uma variação máxima entre as duas de 0,5 cm.

1. Escolhe-se uma parede sem rodapés, certificando-se que o local tenha o chão plano.
2. O examinando deve estar descalço, com o mínimo possível de roupas e sem adornos na cabeça;
3. Posiciona-se o estadiômetro junto à parede com a haste que deve ser levantada na lateral. Em seguida, pede-se para o entrevistado ficar de costas para o estadiômetro e, então, levante a haste.
4. Sujeito em pé, com os calcanhares unidos, e os calcanhares, glúteos e a parte superior das costas em contato com a escala.
5. A cabeça, quando posicionada no plano de Frankfurt, não precisa tocar a escala.
6. O plano de Frankfurt é atingido quando o ponto Orbitale® (borda inferior da cavidade orbitária) está no mesmo plano horizontal do Tragion® (ponto situado na margem superior do trago). Quando alinhado, o Vertex® é o ponto mais alto

no crânio (Figura 1).

7. O posicionamento no plano de Frankfür é obtido colocando-se as pontas dos polegares sobre cada Orbitale®, e os dedos indicadores sobre cada Tragion®, alinhando-os horizontalmente.
8. Após posicionar a cabeça no plano de Frankfür, o antropometrista reorienta os polegares posteriormente na direção das orelhas do sujeito, suficientemente longe da linha da mandíbula do sujeito, para assegurar que a pressão para cima, quando aplicada, seja transferida através dos processos mastoídes.
9. O sujeito é, então, instruído a realizar e manter uma inspiração profunda; e, enquanto mantém a cabeça no plano de Frankfür, o avaliador aplica uma suave compressão para cima dos processos mastoídes.
10. O anotador manuseia o esquadro com firmeza e posiciona-o no Vertex® do crânio, pressionando o cabelo o máximo possível. O anotador também ajuda a manter os calcanhares no chão e a posição da cabeça no plano de Frankfür.
11. A medição é realizada antes que o sujeito expire.
12. Proceder à leitura da medida e registrar no espaço adequado do formulário.
13. Pedir para a pessoa voltar à respiração normal, agachar-se e sair do estadiômetro.
14. Caso a diferença entre as duas medidas seja maior que 0,5 cm, as duas medidas deverão ser repetidas.

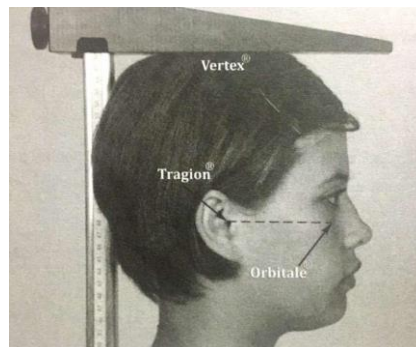


Figura 1: Plano de Frankfür (Todos os direitos reservados: STEWART et al., 2011)

## 7.2 Aferição de massa corporal (ISAK, 2019).

1. O examinando deverá subir no centro da balança, com o mínimo possível de roupas e descalço;
2. É necessário que o examinando permaneça no centro da balança, ereto, com o peso distribuído igualmente nos dois pés, procurando ficar imóvel,

mantendo os pés juntos de forma confortável e relaxada e os braços estendidos ao longo do corpo;

3. Proceder a leitura e registrar a medida.

### **7.3 Procedimentos para Medir o Perímetro de Cintura (STEWART et al., 2011).**

O perímetro de cintura será medido com uma fita métrica, em dupla medição; caso a diferença entre a primeira e a segunda medida seja maior que 0,5 cm, ambas deverão ser repetidas.

1. O antropometrista fica à frente, que deve abduzir levemente os braços, permitindo a colocação da trena em torno do abdome.
2. O antropometrista, sentado de frente para o sujeito, para que a trena antropométrica esteja na altura dos seus olhos, segura com a mão direita a ponta da trena e seu invólucro, e usa a esquerda para ajustar a posição da trena nas costas do sujeito, no nível mais estreito determinado. Depois retoma o controle da trena com a mão esquerda e, usando uma técnica de trena cruzada, posiciona a trena no nível desejado.
3. O anotador DEVE AUXILIAR a passagem da trena, caso o volume abdominal seja muito grande. E, também, avaliar a posição da trena nas costas do avaliado.
4. Deve-se observar o local do menor perímetro na altura da região do abdômen entre a 10ª costela e a crista ilíaca. Caso não seja possível medir o menor perímetro, pode-se utilizar o ponto médio entre a margem costal inferior (10ª costela) e a crista ilíaca.
5. O sujeito deve respirar normalmente, e a medição é realizada ao final de uma expiração normal.
6. A medida deve ser lida antes que o examinando inspire novamente e registrada no 0,1 cm mais próximo.

### **7.4 Procedimentos para Medir a Perímetro de Pescoço (ISAK, 2019).**

Se o voluntário tiver estatura mais elevada que o avaliador, utilizar escada para que a trena antropométrica esteja na altura dos olhos do avaliador.

O perímetro de pescoço será obtido com uma fita métrica, em dupla medição; caso a diferença entre a primeira e a segunda medida seja maior que 0,5 cm, ambas deverão ser repetidas.

7. O o deverá estar em pé, de forma relaxada, com os braços livres ao lado do corpo e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt.
8. O perímetro de pescoço (em cm) será medido imediatamente acima da cartilagem tireóide.



9. O examinador, posicionado ao lado direito do avaliado, deve verificar se a fita está horizontal e no mesmo nível em todas as partes, nem frouxa e nem apertada;
10. Proceder a leitura no 0,1 cm mais próximo onde o valor da medida cruza com a marca ZERO.

ATENÇÃO: Deve-se preencher a tabela com as medidas conforme suas respectivas datas.

Terminado o exame antropométrico, v. deve explicar ao entrevistado as etapas restantes da pesquisa.

*"Agradecemos muito a sua colaboração!!"*

*Eu gostaria de lembrar que iremos precisar de sua ajuda para realizarmos outras perguntas sobre a sua alimentação."*

Se você percebeu que o entrevistado teve bastante cuidado em responder corretamente o questionário e mostrou boa vontade e satisfação em participar da pesquisa, você deve convidá-lo para participar de outra etapa da pesquisa

Se o entrevistado não aceitou:

*"Obrigada da mesma forma! Ainda contamos com o sr. (ou a sra.) para as entrevistas sobre alimentação. Nada irá mudar no seu atendimento no ambulatório."*

## 8. ESCALA DE BRISTOL

Mostrar as imagens e descrever as características de cada tipo de fezes e assinalar aquela que o participante apontar como de aspecto mais próximo.

## 9. QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Assinalar as opções relatadas pelo participante para cada um dos sintomas listados.

## 10. INQUÉRITO RECORDATÓRIO DE 24 HORAS (ADAPTADO DE FISBERG *et al.*, 2005)

O inquérito recordatório de 24 horas será realizado também por entrevista pessoal, na qual o pesquisador questiona o entrevistado acerca de tudo o que comeu e bebeu no dia anterior, ou seja, desde o momento em que acordou até o momento em que foi dormir.

**QUESTIONE SE ACORDOU ALGUMA VEZ DURANTE A NOITE/MADRUGADA PARA COMER OU BEBER. ANOTE TUDO O QUE FOR RELATADO.**

**OS SEIS RECORDATÓRIOS DE 24 HORAS QUE SERÃO REALIZADOS POR MEIO DE LIGAÇÃO TELEFÔNICA SEGUEM O MESMO PROTOCOLO DE APLICAÇÃO DO PRESENCIAL.**

■

O sucesso desse método dependerá da memória e da cooperação do entrevistado, assim como da habilidade do entrevistador em estabelecer um bom canal de comunicação com o entrevistado. O seguimento da metodologia proposta proporcionará respostas precisas e não tendenciosas.

**Passo 1:** Perguntar ao indivíduo, seguindo textualmente a frase:

“O (a) sr. (a) pode, por favor, me dizer tudo o que comeu ou bebeu ontem, o dia todo, começando pelo primeiro item consumido?”.

Transcreva tudo o que for dito, sem preocupação com quantidades, por enquanto.

**Não diga nada e nem interrompa o (a) informante.**

Em seguida você deve ler para o entrevistado tudo o que anotou:

*Vou ler para o sr. (ou a sra.) tudo o que disse que comeu: ontem: .....*

Após a leitura, aproveite para perguntar se ele/ela lembra de mais algum produto que tenha esquecido de relatar. Particularmente, pergunte sobre produtos de adição como açúcar, óleo, azeite, manteiga, margarina, molhos etc. Pergunte, também, sobre balas, sobremesas, e lanches entre refeições.

**Passo 2:** Nessa segunda etapa, pergunte ao entrevistado sobre os horários e os locais em que comeu cada um dos itens listados; vá anotando no local apropriado.

*O (a) sr. (a) pode lembrar o horário (mais ou menos) e em que lugar comeu?*

**Passo 3:** Volte à descrição dos produtos e pergunte as quantidades em medidas caseiras consumidas, de cada item.

*“Quanto o (a) sr. (a) comeu de?”*

a. No caso de frutas, pães, biscoitos e ovos, perguntar quantas unidades foram consumidas. Exemplo: 1 fatia de pão de forma, 1 pão francês, 1 pão de queijo, 1 banana-nanica, 1 biscoito recheado, etc.

b. Se for possível, registre a marca comercial e a variedade dos produtos listados (por exemplo, banana-nanica, banana-prata ou banana-maçã).

c. No caso específico de itens compostos, por exemplo, café com leite, mingaus, vitaminas, sopas, procure se informar sobre os ingredientes da preparação, as quantidades e as medidas utilizadas na composição.

Exemplo: Vitamina de

banana Leite integral: 1

copo

Açúcar: 1 colher de sopa

rasa Banana: 1 unidade

Aveia: 1 colher de sopa cheia

d. Para carnes (porco, frango, peixe, vaca) utilize unidades como: fatia (pequena, média, grande), pedaço (pequeno, médio, grande), posta (pequena, média, grande).

e. Registre se a preparação consumida foi frita, cozida, assada, à milanesa ou grelhada.

f. Quando o entrevistado referir-se à salada, procure se informar sobre os ingredientes. Exemplo: salada de alface com tomate, pepino e cebola.

■Alface: 5 folhas

■

Tomate: 4 rodela

Pepino: 5 fatias

Cebola: 2 rodela

Azeite: sem

quantidade

g. Para hortaliças como cenoura, abobrinha, berinjela, milho etc. registre em colheres de sopa ou de servir e pergunte o tipo de preparação: cozidos ou refogados.

h. Preparações habituais, como arroz, feijão e macarrão, utilizar as medidas caseiras de referência (colher de sopa, colher de servir, concha, pegador de macarrão).

i. Evite fazer perguntas tendenciosas. Exemplos: *Você tomou café da manhã? Você come pouco? Prefira: V. comeu alguma coisa logo que acordou? Que quantidade v. comeu de..?*

j. Se tiver dúvidas em relação às medidas caseiras, peça para o entrevistado mostrar qual a medida que utilizou.

l. Para bebidas, utilize copo, xícara, caneca, garrafa, lata, e certifique-se do tamanho, se for preciso peça para ver a embalagem, ou anote a marca e o tipo do produto.

m. Em se tratando de produtos industrializados, procure anotar a marca, o tipo do produto e o tamanho da embalagem.

**Por último, questione se o paciente caracteriza aquele conjunto de alimentos consumidos em determinado horário como uma refeição como, por exemplo, café da manhã, colação, almoço, lanche, etc.**

<b>10.1 Exemplo de Inquérito Recordatório 24 horas</b>			
Nome: _____			
Sexo: _____			
Data de nascimento: __/__/			
Data da entrevista: __/__/		Dia da semana: _____	
Anote tudo o que comeu ou bebeu no dia anterior, juntamente com o horário e o local onde foram consumidos. Anote as marcas comerciais, medidas caseiras, os utensílios (tipo de colher, copo, prato, etc.).			
Local/Horário	Refeição	Produtos	Quantidades
Casa/6h30	Café da manhã	Leite integral	1 copo de requeijão
		Achocolatado Nescau	1 colher (sopa) rasa
		Açúcar	1 colher (sopa) rasa
Casa/ 12h30	Almoço	Arroz branco cozido	2 escumadeiras grandes rasas
		Feijão	½ concha
		Lingüiça calabresa	2 gomos
		Alface	2 folhas pequenas
Casa 14h30	Lanche da tarde	Leite integral	1 copo de requeijão
		Açúcar	1 colher (sobremesa) rasa
Casa/ 19h00	Jantar	Arroz branco cozido	2 escumadeiras grandes rasas
		Feijão	½ concha

		Lingüiça calabresa	2 gomos
Casa/21h00	Ceia	Leite integral	1 copo de requeijão
		Achocolatado Nescau	1 colher (sobremesa) rasa
		Açúcar	1 colher (sobremesa) rasa

## 11. PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR MEIO DE BIA.

### 11.1 Recomendações

- o **PERGUNTAR SE O AVALIADO USA MARCAPASSO!!!**  
**Em caso afirmativo, NÃO REALIZAR O EXAME!!**
- o Procurar realizá-lo sempre no mesmo horário.
- o Se o paciente estiver em uso de diuréticos, o exame será realizado normalmente. Deve-se anotar na ficha o medicamento em uso. Não é recomendado interromper o uso do diurético para a realização do exame;
- o Registrar na ficha caso o voluntário apresente edema e/ou cacifo;
- o Utilizar toalha como material isolante entre as pernas;
- o Avisar ao voluntário que não levará choque;
- o Perguntar se o voluntário tem prótese;
- o O exame deve ser realizado após a aferição das medidas antropométricas, para obtenção prévia de dados;
- o É necessário que o voluntário esteja em repouso por, no mínimo, 10 minutos. Deve-se pedir para o indivíduo deitar na maca. O profissional deve fazer o processo calmamente para que ocorra a distribuição de água corporal, favorecendo a homeostase;
- o A corrente elétrica sai do eletrodo distal, atravessa o corpo e é detectada no eletrodo proximal;
- o Se a pessoa estiver hiper-hidratação, vai superestimar a massa magra. Se estiver desidratado, vai superestimar a massa gorda;
- o A massa magra é excelente condutora de corrente elétrica, ao contrário do que se verifica em relação à massa gorda. O músculo possui maior teor de água do que a gordura corporal e, com isso, a corrente elétrica tende a ser mais rápida.
- o O voluntário deve estar deitado na maca porque a balança é horizontal;
- o A área em que os eletrodos serão colocados deve estar limpa com algodão contendo álcool ou éter;
- o O eletrodo pode ser utilizado até 4 vezes;

- o Marcar com caneta o eletrodo com caneta, conforme o número de utilizações. Quando completar 4, será descartado porque perde a cola;
- o Braços afastados do corpo;
- o Sempre colocar os eletrodos no lado direito do corpo;
- o O eletrodo deve ser posicionado no pulso entre os estiloides; nos pés, colocá-lo na altura do terceiro dedo (não deve estar em cima do dedo); no tornozelo, posicionar entre os maléolos medial e distal;
- o O cabo preto ficará mais distal ao coração e o vermelho mais próximo ao coração;
- o ATENÇÃO: no momento do exame a pessoa deve evitar falar;
- o Resultados impressos: colocar o ID do voluntário, grampear no questionário do mesmo, tirar foto (porque os dados podem apagar), e enviar para o grupo da pesquisa.
- o O voluntário deve utilizar roupas leves, e estar sem meias ou sapatos durante o exame.
- o Não permitir contato de nenhuma parte do corpo com objetos ou estruturas de metal. Retirar anéis, brincos, etc.
- o Medir sempre do lado direito do corpo. Em caso de impossibilidade de realizar do lado direito, realizar do lado esquerdo em todas as avaliações.
- o Observar uma distância mínima entre os eletrodos de 5cm.
- o Os braços devem estar separados do tronco em um ângulo de 30° e pernas a 45° (em obesos, usar material isolante entre as pernas, como toalhas).
- o Registrar na ficha caso o voluntário apresente edema.
- o Se mulher, perguntar a data da última menstruação

## **11.2 Passo a passo para realização da BIA**

### Material necessário:

- Toalha, álcool, algodão, avental descartável, grampeador, caneta.

### Passo a passo:

- Pedir para a pessoa deitar na maca e deixar em repouso por **10 minutos** e pedir para tirar objetos de metal (pulseira, anel, etc.);
  - Manter o **braço direito afastado do tronco cerca de 30°** e as **pernas afastadas cerca de 45°**.
- 1- Ligar no botão que se localiza atrás do aparelho e apertar “ON”;
  - 2- Tecla “DATA” para prosseguir;
  - 3- Selecionar o sexo do voluntário na tecla “MF” e logo após “ENTER”;

4- Colocar a idade utilizando teclar, “ENTER”;

5- Incluir estatura (cm), “ENTER”;

6- Selecionar o peso (Kg), “ENTER”;

7- Apertar “TEST”;

8- Conectar cabos:

- A área em que os eletrodos serão colocados deve estar limpa com **algodão contendo ÁLCOOL**;

- Marcar com caneta o eletrodo com caneta, conforme o número de utilizações. Quando completar 4, será descartado porque perde a cola;

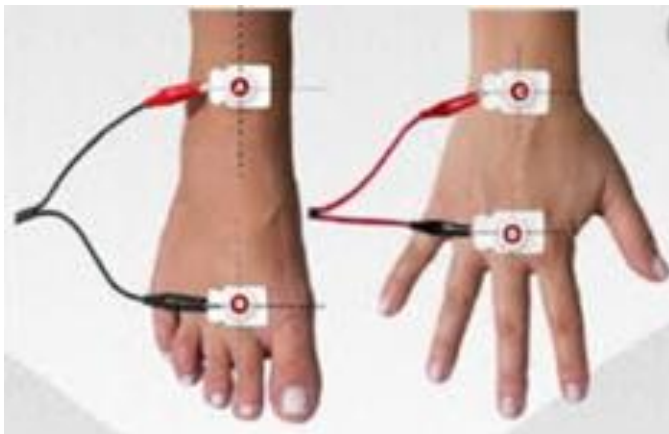
- Pegar o eletrodo do lado que não tem gel;

- Braços afastados do corpo;

- Sempre colocar os eletrodos no lado **DIREITO** do corpo;

- Colocar o eletrodo no **pulso** entre os **estiloides**; nos **pés**, colocar na altura do terceiro dedo, não colocar em cima do dedo; no **tornozelo**, colocar entre os maléolos medial e distal;

- O **CABO PRETO** SEMPRE FICARÁ MAIS **DISTANTE AO CORAÇÃO** E O **VERMELHO** MAIS **PRÓXIMO AO CORAÇÃO**;





9- Apertar “TEST”;

- No momento do exame a pessoa deve ficar **EVITAR FALAR**.

10- “ENTER”;

11- “PRINT” para imprimir

Resultados: MASSA GORDA, MASSA MAGRA, ÁGUA CORPORAL TOTAL, ÁGUA INTRA E EXTRACELULAR, ÂNGULO DE FASE, TAXA METABÓLICA BASAL;

12- Colocar o ID do paciente, tirar foto e grampear no questionário do voluntário. Enviar a foto por WhatsApp e colocar na pasta do Drive.

13- Dobrar o cabo corretamente;

14- Desligar após o uso: apertar “ON” e desligar o botão que fica atrás do aparelho para não gastar bateria.

#### Observações:

- Avisar que não levará choque;
- Se o paciente estiver em uso de diuréticos, o exame será realizado normalmente. Deve-se anotar que ele faz uso do medicamento e NÃO é recomendado parar o uso do diurético para a realização da BIA;
- Registrar na ficha presença de edema, cacifo, prótese;
- Utilizar toalha entre as coxas;
- Ver se o aparelho está carregado;
- Fazer o exame de BIA DEPOIS das medidas antropométricas;



- O eletrodo pode ser utilizado em até 4 vezes;
- Para colocar o papel na bobina, puxar o papel e dobrar a ponta (como um V) e encaixar.
- Informações necessárias para digitar no início do exame: sexo, idade, peso e estatura;

#### 1. FIM DA ENTREVISTA

Ao final da coleta de dados, você deverá agradecer a colaboração do entrevistado e retornar os resultados relativos ao exame antropométrico.

Os questionários devem ser entregues a Leysimar Siais ou a Vivian Coimbra, que ficarão responsáveis pela guarda dos inquéritos aplicados.

#### 12. RETORNO DOS RESULTADOS

Os dados antropométricos serão analisados, classificados e transcritos para a Ficha de Resultados (Anexo IV), que deverá ser entregue ao participante.

#### 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Fisberg RM, Slater, B, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos Alimentares: métodos e bases científicas. Barueri, SP: Manole, 2005.

ISAK, 2019

Pereira RA, Monteiro GTR. Pesquisa: Fatores Ambientais associados aos tumores de cérebro em adultos no Rio de Janeiro, Brasil; manual de Campo. s/data. mimeo.

Pereira RA. Pesquisa: “Nutrição e Saúde no Rio de Janeiro”. Manual para tomada de medidas antropométricas. 1995. mimeo.

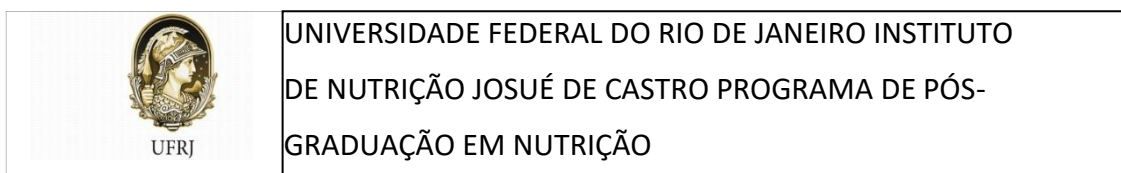
# APÊNDICE I: Controle de Atividades do Entrevistador

Nome do Entrevistador: \_\_\_\_\_ Nº do entrevistador: \_\_\_\_\_ Período: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_

ID	NOME	COLOCAR A DATA QUE O PACIENTE PARTICIPOU DE CADA ETAPA											
		DIA 1	R24hT1	DIA 2	R24hT2	DIA 3	R24hT3	DIA 4	R24hT4	DIA 5	R24hT5	DIA 6	R24hT6

**R24h: Recordatório de 24h telefônico. A ser realizado no mínimo 2 dias e no máximo 5 dias antes e após o dia 2.**

## ANEXO II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(versão 2.0 de 08 de junho de 2019)

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

#### **Dados de identificação:**

**Título do projeto:** Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica.

Pesquisador Responsável: Eliane Lopes Rosado

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

Telefones para contato: (21) 98105-4499 (Eliane), (21) 98121-6466 (Ana Luisa), (21) 99754-8661 (Taís), (21) 3938-6601 (Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ).

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos R.G. \_\_\_\_\_

#### **Termo de Esclarecimento**

O(a) Sr(a). está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica”, de responsabilidade dos pesquisadores Eliane Lopes Rosado, Ana Luisa Kremer Faller e Taís de Souza Lopes. O estudo tem como objetivo avaliar a influência da alimentação sobre a microbiota intestinal (microorganismos presentes no intestino) e seu impacto sobre a perda de peso e comportamento alimentar, e exames laboratoriais, tanto em casos de obesidade, quanto de cirurgia bariátrica. Os resultados obtidos nesta pesquisa podem ajudar a melhor orientar a alimentação para o tratamento da obesidade e para o acompanhamento no pós-operatório da cirurgia bariátrica.

O(a) Sr(a). deverá inicialmente comparecer ao Programa de Cirurgia Bariátrica (PROCIBA) para a coleta de alguns dados referente a este estudo. Será necessário responder a um questionário de informações gerais e sobre sua alimentação, e será instruído quanto ao preenchimento dos dados da dieta e a coleta das fezes (por meio do kit PROBIOME etiquetado com número de identificação). Após responder os questionários, o(a) Sr(a)., receberá as instruções e recipiente para coleta de fezes em sua residência.

Na segunda consulta, o (a) Sr. (a) deverá chegar ao Laboratório e Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) em jejum de 12 horas para coleta de sangue (15mL – cerca de 2 colheres de sopa) para avaliar a glicose, insulina e gordura no sangue, a inflamação e outras substâncias produzidas pelo seu corpo. Nesse momento, também serão recolhidas as amostras de fezes. Em seguida, o (a) Sr. (a) será encaminhado (a) para o PROCIBA no HUCFF, onde serão aplicados os questionários sobre alimentação. Também será avaliado seu peso, altura, circunferências da cintura e do pescoço utilizando fita métrica, e bioimpedância elétrica para medir a quantidade de gordura no seu corpo, todos em ambiente reservado. O sangue será utilizado apenas para esta pesquisa e será coletado na sua veia do antebraço, por pessoal devidamente treinado com assepsia e higiene, seguindo todas as normas de segurança, utilizando material descartável. Para os (as) participantes que fizerem a cirurgia bariátrica, estes mesmos procedimentos serão feitos logo após a cirurgia e após 6 e 12 meses.

O (a) Sr. (a) sofrerá risco mínimo com a participação no estudo. Os desconfortos são aqueles associados com a coleta de sangue. Eventualmente, a coleta de sangue poderá provocar hematoma. Salientamos que os equipamentos e materiais usados para a coleta de sangue serão descartáveis, o profissional que coletará a amostra é devidamente treinado, e o ambiente é tranquilo. A coleta de dados socioeconômicos e de consumo alimentar será conduzida individualmente e em ambiente tranquilo e privado, para evitar constrangimentos e cansaço. As medidas de perímetros ou de gordura do corpo não causarão desconfortos. Todo material coletado será utilizado apenas para esta pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão fornecidos somente no final do estudo, quando o (a) Sr. (a) terá orientação nutricional para ajudar no seu tratamento, baseando-se nos resultados obtidos no estudo e em recomendações nutricionais já estabelecidas.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) Sr. (a) terá acesso ao profissional responsável que poderá ser encontrado nos telefones: (21) 3938-6601 (Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ), (21) 98105-4499 (Dra. Eliane), (21) 98121-6466 (Dra. Ana Luisa), (21) 99754-8661 (Dra. Taís) ou a mestrandia Vívian Coimbra (99855-2704). Email: elianerosado@nutricao.ufrj.br - Endereço: Av. Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, bloco J, sala 24. Cidade Universitária. Rio de Janeiro.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/HUCFF/FM/UFRJ situado à Rua Professor Rodolfo Paulo Rocco, 255 - Cidade Universitária/Ilha do Fundão - 7º andar, Ala E, telefone (21) 3938-2480 e FAX: 3938-2481, de segunda a sexta, das 08 às 16 horas, ou pelo e-mail: cep@hucff.ufrj.br. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão que controla as questões éticas das pesquisas na instituição e tem como uma

das principais funções proteger os participantes da pesquisa de qualquer problema.

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 dos outros participantes, não sendo divulgada a identificação de ninguém. Os resultados serão apresentados em revistas e congressos científicos.

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

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

Esta pesquisa não lhe trará despesas, ou seja, você não pagará pelos exames e pelas demais avaliações, tampouco pelo lanche após a coleta de sangue. O deslocamento também lhe será ressarcido caso seja necessário algum retorno à unidade de atendimento fora de sua rotina, ou seja, retornos exclusivamente para a pesquisa, em dias em que não haja consultas ou reuniões. Caso venha a ter alguma outra despesa, terá garantido(a) o direito de ressarcimento pelos pesquisadores.

O (a) Sr(a) tem direito a assistência gratuita dos pesquisadores, caso haja danos diretos/indiretos e imediatos/tardios associados à pesquisa. O(a) Sr(a) terá garantido o seu direito a buscar indenização por danos decorrentes da pesquisa.

Caso concorde em participar desta pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma sua e a outra do pesquisador responsável. todas as páginas desse documento serão rubricadas.

### **Consentimento**

Autorizo a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico descrito anteriormente nesse termo (sangue e fezes). Declaro que concordo em participar da pesquisa.

Nome do participante

Data: \_\_/\_\_\_\_/\_\_

---

(assinatura do participante)


Data: \_\_/\_\_\_\_/\_\_



---

(Pesquisador responsável)

### ANEXO III - Termo de autorização de uso de imagem

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
---	---

#### TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM

Neste ato, e para todos os fins de direito, autorizo o uso da minha imagem para fins de divulgação e publicidade, em caráter definitivo e gratuito, constante em fotos e filmagens. As imagens poderão ser exibidas: parcial ou total, em apresentação audiovisual, publicações, divulgações para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides e transparências) nacionais e internacionais, assim como disponibilizadas no banco de imagens resultante da pesquisa, Internet e outras mídias.

A privacidade do indivíduo será preservada. As imagens publicadas serão anônimas, ou seja, o rosto ficará desfocado, podendo ser adicionada tarja preta sobre os olhos.

AUTORIZO, por meio do presente termo, os pesquisadores do projeto de pesquisa intitulado “Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica”, a realizar as fotos que se façam necessárias sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes. Por ser esta a expressão de minha vontade, nada terei a reclamar a título de direitos conexos à minha imagem ou qualquer outro.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

Assinatura do Participante da Pesquisa

*Cláudia Lopes Rocha*

Pesquisador Responsável pelo Projeto

Nome: \_\_\_\_\_

RG.: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_

Telefone 1: ( ) \_\_\_\_\_ Telefone 2: ( ) \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

## ANEXO IV - QUESTIONÁRIO GERAL

### 01. IDENTIFICAÇÃO DO ENTREVISTADO

01.1 NOME do entrevistado \_\_\_\_\_

01.1.1) O senhor utilizou ANTIBIÓTICO nos últimos 12 meses? ( ) SIM ( ) NÃO

01.1.2 ) Quantas vezes o sr. (ou a sra.) utilizou o antibiótico?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

01.1.3) Qual o tipo e a dosagem utilizada do antibiótico que foi utilizado?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

01.2 Data de Nascimento (dia/mês/ano): \_\_\_\_\_ 01.3 Idade: \_\_\_\_\_ anos

01.4 Estado civil:

1. ( ) Solteiro (a)
2. ( ) Casado (a) ou vive com companheira (o)
3. ( ) Separado (a), divorciado (a) ou desquitado (a)
4. ( ) Viúvo (a)

01.5 Já realizou a cirurgia bariátrica? 0. ( ) Sim 1. ( ) Não

01.6 Data de realização da cirurgia: \_ / \_ / \_ TERMINAR O QUESTIONÁRIO!

01.7 Escolaridade: \_\_\_\_\_

Anote a última série ou ano **que concluiu com aprovação** (por exemplo: 5ª série / 1º Grau ou 1º ano / 2º Grau); ou: não frequentou escola, sabe ler e escrever, curso superior completo; não sabe informar.

01.8 Ocupação: (atividade, remunerada ou não, que desenvolveu nos últimos três meses)

\_\_\_\_\_

01.9 Cor da pele:

1. ( ) branca                      2. ( ) parda                      3. ( ) negra                      4. ( )  
outra

01.10 Tipo de nascimento:

1. ( ) Parto normal      2. ( ) Cesárea

## 02. ENDEREÇO

02.1.1 Endereço:

02.1.2 Rua: \_\_\_\_\_

02.1.3 N°: \_\_\_\_\_ 02.1.3 Complemento: \_\_\_\_\_

02.1.4 Bairro: \_\_\_\_\_ 02.1.5 CEP: \_\_\_\_\_

02.1.6 Telefones:    02.1.7 Casa: \_\_\_\_\_

02.1.8 Trabalho: \_\_\_\_\_

02.1.9 Recados: \_\_\_\_\_

02.1.10 Celular \_\_\_\_\_

02.1.11 WhatsApp:                    0. ( ) Sim                    1.

(                    ) Não

02.1.12 E-mail: \_\_\_\_\_

## 03. INFORMAÇÕES SOBRE O DOMICÍLIO

03.1 Qual foi a renda total da sua família no último mês? Conte os salários, aposentadorias, pensões e outros rendimentos. R\$ \_\_\_\_\_

03.2 Quantas pessoas incluindo o sr. (ou a sra.) dependeram desta renda no último mês? \_\_\_\_\_ pessoas



## ANEXO V – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

### COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ COMEU ESTES ALIMENTOS NOS ÚLTIMOS SEIS MESES?

Assinale as opções correspondentes aos hábitos alimentares referidos pelo entrevistado, seguindo o exemplo abaixo:

PRODUTO	QUANTIDADE			Frequência							
				Mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca ou quase nunca
Arroz	1 colher	1 colher de servir	2 colheres de servir ou mais		X						
Feijão	½ concha	1 concha	2 conchas ou mais					X			

PRODUTO	QUANTIDADE			Frequência							
				Mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca ou quase nunca
Arroz	1-2 colheres de sopa	1 colher de servir	2 colheres de servir ou mais								
Macarrão	1 pegador	2 pegadores	3 pegadores ou mais								
Farinha de mandioca	1 colher de sopa	2 colheres de sopa	3 colheres de sopa ou mais								
Polenta ou angu	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços ou mais								
Batata cozida ou purê	1 unidade ou 1 colher de sopa	2 unidades 2 colheres de sopa	3 unidades/ 3 colheres ou mais								
Mandioca ou aipim	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços ou mais								
Lasanha, Nhoque, Ravióli	<b>Marque só a frequência</b>										
Feijão	½ concha	1 concha	2 conchas ou mais								
Lentilha, ervilha ou grão de bico	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								

Bolo	1 fatia	2 fatias	3 fatias ou mais								
Biscoito recheado	1-2 unidades	3-5 unidades	6 unidades ou mais								
Biscoito doce	1-2 unidades	3-5 unidades	6 unidades ou mais								
Biscoito salgado	1-2 unidades	3-5 unidades	6 unidades ou mais								
Biscoito polvilho	1 pacote	2 pacotes	3 ou mais pacotes								
Pão francês ou pão de forma	1 unidades / 2 fatias	2 unidades / 4 fatias	3 unidades / 6 fatias ou mais								
Manteiga ou margarina	<b>Marque só a frequência</b>										
Queijo	1 fatia	2 fatias	3 fatias ou mais								

PRODUTO	QUANTIDADE		Frequência								
			Mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca ou quase nunca	
Requeijão	<b>Marque só a frequência</b>										
Leite (copo)	1	2									
Iogurte	1 copo ou unidade		2 copos ou unidades ou mais								
Alface	1 folha	3-4 folhas	5 folhas ou mais								
Couve	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								
Repolho	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								
Couve-flor ou Brócolis	1 ramo	2 ramos	3 ramos ou mais								
Tomate	½ unidade	1-2 unidades	3 unidades ou mais								

Pepino	1-2 fatias	3-4 fatias	5 fatias ou mais								
Chuchu	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								
Abobrinha	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								
Abóbora	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços ou mais								
Cenoura	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								
Beterraba	1-2 fatias	3-4 fatias	5 fatias ou mais								
Quiabo	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								
Vagem	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								
Pimentão	<b>Marque só a frequência</b>										
Alho	<b>Marque só a frequência</b>										
Cebola	<b>Marque só a frequência</b>										
Laranja ou tangerina	1 média	2 médias	3 méd. ou mais								
Banana	1 média	2 médias	3 méd. ou mais								
Mamão	1 fatia ou ½ papaia		2 fatias ou 1 papaia ou mais								
Maçã	1 unidade		2 unidades ou mais								

PRODUTO	QUANTIDADE		Frequência							
			Mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca ou quase nunca
Melancia ou melão	1 fatia	2 fatias								
Abacaxi	1 fatia	2 fatias	3 fatias ou mais							
Manga	1 unidade	2 unidades ou mais								

Limão	<b>Marque só a frequência</b>											
Maracujá	<b>Marque só a frequência</b>											
Uva	1/2 cacho	1 cacho	2 cachos ou mais									
Ovos	1 ovo	2 ovos	3 ovos ou mais									
Peixe fresco	1 filé ou posta	2 filés ou 2 postas ou mais										
Carne de porco	1 pedaço	2 pedaços ou mais										
Frango	1 pedaço	2 pedaços ou mais										
Carne de boi	1 bife ou 1 pedaço médio, 3 colheres de sopa de carne ensopada ou de carne moída	2 bifés ou 2 pedaços médio, 6 colheres de sopa de carne ensopada ou de carne moída										
Hambúrgu er (carne)	1 hambúrgue r	2 hambúrgueres ou mais										
Sardinha ou atum (lata)	<b>Marque só a frequência</b>											
Buch o, fígad o, moela , coraç ão	<b>Marque só a frequência</b>											
Salsicha	1 unidade média	2 unidades médias	3 unidades médias ou mais									
Linguiça	1 unidade média	2 unidades médias	3 unidades médias ou mais									
Frios como mortadela, presunto, apresentad o, salame,	<b>Marque só a frequência</b>											
Bacon ou toucinh o	<b>Marque só a frequência</b>											

Carnes ou peixes conservados em sal; bacalhau, carne seca, etc.	<b>Marque só a frequência</b>								
---	-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

PRODUTO	QUANTIDADE			Frequência							
				Mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca ou quase nunca
Churrasco	<b>Marque só a frequência</b>										
Pizza	1 pedaço	2 ou mais pedaços									
Batata frita, chips ou palha	1 pacote pequeno de chips ou o equivalente a 1 porção pequena de batata frita do McDonald's	2 pacotes pequenos de chips ou o equivalente a 2 porções pequenas de batata frita do McDonald's	3 ou mais pacotes pequenos de chips ou o equivalente a 3 ou mais porções pequenas de batata frita do McDonald's								
Salgadinhos tipo Cheetos, Fofura, Torcida	1 pacote	2 pacotes	3 pacotes ou mais								
Pipoca (saco)	<b>Marque só a frequência</b>										
Salgados tipo risoli, coxinha, pastel, quibe	1 unidade	2 unidades ou mais									
Amendoim (saco)	<b>Marque só a frequência</b>										
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.	<b>Marque só a frequência</b>										
Maionese (molho)	1 colher de chá	2 colheres de chá ou mais									
Sorvete	1 bola	2 bolas ou mais									
Balas	<b>Marque só a frequência</b>										
Chocolate em pó ou Nescau	1 colher	2 colheres	3 colheres ou mais								

Chocolate barra (30g) ou bombom	1 unidade	2 unidades	3 unidades ou mais								
Doce à base de leite	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços ou mais								
Doce à base de fruta	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços ou mais								
Açúcar	1 colher de sobre mesa	2 colheres de sobremesa ou mais									
Café	1 xícara	2 xícaras	3 xícaras ou mais								
Chá ou Mate	1 copo	2 copos	3 copos ou mais								
Refrigerantes à base de cola	1 copo	2 copos	3 copos ou mais								

PRODUTO	QUANTIDADE			Frequência							
				Mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca ou quase nunca
Outros refrigerantes e guaranás	1 copo	2 copos	3 copos ou mais								
Suco de caixa	1 copo	2 copos	3 copos ou mais								
Suco em pó	1 copo	2 copos	3 copos ou mais								
Suco da fruta ou da polpa	1 copo	2 copos	3 copos ou mais								
Vinho	1 copo	2 copos	3 copos ou mais								
Cerveja	1-2 copos	3-4 copos	5 copos ou mais								
Outras bebidas alcoólicas	1 dose	2 doses	3 doses ou mais								

**03.3 Em média, com que frequência o sr. (ou a sra.) fez as seguintes refeições nos últimos seis meses (marque com um X no local apropriado):**

	Todos os dias	5-6 vezes na semana	3-4 vezes na semana	1-2 vezes na semana	Nunca
Café da manhã					

Lanche no lugar de almoço					
Almoço					
Lanche da tarde					
Lanche no lugar de jantar					
Jantar					

**03.4 Onde o sr. (ou a sra.) realizou, usualmente, as seguintes refeições nos últimos seis meses (marque com um X no local apropriado):**

	0. Usualment e não realiza	1. Casa	2. No trabalho, mas leva de casa	3. Fornecida pelo trabalho	4. Lanchonete, bar, restaurante	5. Outros
Café da manhã						
Almoço						
Lanche da tarde						
Jantar						

**03.5 O sr. (ou sra.) faz uso diário de adoçantes artificiais?**

**03.6** 0. ( ) Não (pular para seção 5)      1. ( ) Sim

**03.6.1 Qual o adoçante utilizado?** \_\_\_\_\_

**03.6.2 Quanto costuma utilizar de adoçante?** \_\_\_\_\_

**04. INFORMAÇÕES SOBRE SAÚDE**

**04.1 O(a) senhor(a) teve o diagnóstico de algum médico ou toma medicamento para alguma dessas doenças?**

1. ( ) DM 1      2. ( ) DM 2      3. ( ) HAS      4. ( ) DCV  
 5. ( ) Depressão      6. ( ) Ansiedade      7. ( ) Outra? 05.1.1  
 Qual? \_\_\_\_\_

**04.2 O sr. (ou a sra.) está tomando regularmente comprimidos, líquidos ou pó com vitaminas ou minerais?**

0. ( ) Não  
 1. ( ) Sim, qual? \_\_\_\_\_

**04.2.1 Com que frequência o sr. (ou a sra.) toma essas vitaminas/minerais?** \_

**04.2.2 O sr. (ou a sra.) está tomando regularmente algum tipo de medicamento?**

0. ( ) Não

1. ( ) Sim, qual? \_\_\_\_\_

**04.2.3 Desde quando faz uso desse medicamento?** \_\_\_\_\_

**04.2.4 Com que frequência o sr. (ou a sra.) utiliza esse medicamento?** \_\_\_\_\_

**04.2.5 Qual a dosagem utilizada do medicamento?** \_\_\_\_\_

<b>05.3 Consumo de bebida alcoólica e fumo:</b>	
<b>05.3.1 O (A) Sr(a). consome bebida alcoólica?</b>	1. ( ) Sim
	2. ( ) Não ( <i>Passa para questão 05.4</i> )
<b>05.3.2 Com que frequência o (a) Sr(a). consome alguma bebida alcoólica?</b>	1. ) 1- 2 dias/semana (
	2. ) 3 - 4 dias/semana (
	3. ) 5 - 6 dias/semana (
	4. ) todos os dias (inclusive sábado e domingo) (
	5. ) < 1 dia/semana (
	6. ) < 1 dia/mês ( <i>Passa para questão 05.4</i> ) (

**(SÓ PARA HOMENS)**

**05.3.3 Nos últimos 30 dias, o Sr. chegou a consumir 5 ou mais doses de** 1. ( ) Sim  
**bebida alcoólica em uma única ocasião?** (5 doses de bebida alcoólica seriam 2. ( ) Não  
(*Passa para questão*  
5 latas de cerveja, 5 taças de vinho ou 5 doses de cachaça, whisky ou qualquer 05.4)  
outra bebida alcoólica destilada)

**(SÓ PARA MULHERES)**

**05.3.3 Nos últimos 30 dias, a Sra. chegou a consumir 4 ou mais doses de**  
1. ( ) Sim *p ques 05.*  
**bebida alcoólica em uma única ocasião?** (4 doses de bebida alcoólica 2. ( ) *a tão 4)*  
Não (*Passa* seriam 4 latas de cerveja, 4 taças de vinho ou 4 doses de cachaça, *r a*  
whisky ou  
qualquer outra bebida alcoólica destilada)



<p><b>05.3.4 Em quantos dias do mês isto ocorreu?</b></p>	<p>1. ( ) em um único dia no mês  2. ( ) em 2 dias  3. ( ) em 3 dias  4. ( ) em 4 dias  5. ( ) em 5 dias  6. ( ) em 6 dias  7. ( ) em 7 ou mais dias  8. ( ) não sabe</p>
<p><b>05.3.5 O (A) Sr. (a) fuma?</b></p>	<p>1. ( ) Sim  2. ( ) Não (<i>Passe para a seção 05.4</i>)  3. ( ) Já fumei (<i>Passe para questão 05.3.7</i>)</p>
<p><b>05.3.6 Em média, quantos cigarros o (a) Sr(a). fuma por dia ou por semana atualmente?</b>  _____cigarros por dia OU _____cigarros por semana</p>	
<p><b>05.3.7 Que idade o (a) Sr(a). tinha quando começou a fumar cigarro diariamente? ____anos</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b><u>(SÓ PARA QUEM PAROU DE FUMAR)</u></b></p> <p>1. Há _____ dias</p> <p><b>05.3.8 Há quanto tempo o (a) Sr(a). parou de fumar?(mesmo que seja valor aproximado)</b></p> <p>2. Há ____semanas</p> <p>3. Há _____meses</p> <p>4. Há _____anos</p>	

## ANEXO VI - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

06.1. Você trabalha de forma remunerada: 0.( ) Sim 1.( ) Não

06.2. Quantas horas você trabalha por dia: \_\_\_\_\_

06.3. Quantos anos completos você estudou: \_\_\_\_\_

06.3. 06.4. De forma geral sua saúde está:

0.( ) Excelente 1. ( ) Muito boa 2. ( ) Boa 3.( ) Regular 4. ( ) Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. 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 **MUITO** mais forte que o normal

atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico

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

6.5. 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 serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por semana ( ) Nenhum (**pular para subseção 6.7**)

6.6. 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: \_\_\_\_\_

6.7. 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 (**pular para subseção 6.9**)

**6.8.** 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: \_\_\_\_\_

**6.9.** 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 (**pular para subseção 6.11**)

**6.10.** Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando

**por dia?**

horas: \_\_\_\_\_ minutos: \_\_\_\_\_

**6.11.** Estas últimas perguntas são em 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: \_\_\_\_\_

**6.12.** Quanto tempo **por dia** você fica

sentado no final de semana? horas:

\_\_\_\_\_ minutos: \_\_\_\_\_

Fonte: Matsudo *et al.* Atividade Física e Saúde, 2001.

## 05. ANEXO II – FICHA DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA








07.1 Examinador (nome):		07.1.1 Examinador(no.):	
-------------------------	--	-------------------------	--

**07.2 NOME** do entrevistado \_\_\_\_\_

	MEDIDAS	DATA				
<b>7.3</b>	Massa corporal (kg)					
<b>7.4</b>	Estatura (cm):					
<b>7.4.1</b>	1ª. medida					
<b>7.4.2</b>	2ª. medida					
<b>7.4.3</b>	Diferença entre as medidas de estatura (> 0,5 cm?)					
<b>7.4.4</b>	Há necessidade de refazer as medidas?	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não
<b>7.4.3</b>	3ª. medida					
<b>7.4.4</b>	4ª. medida					
<b>7.4.5</b>	Diferença entre as medidas de estatura					
<b>7.4.6</b>	Média da estatura					
<b>7.5</b>	Perímetro de cintura (cm):					
<b>7.5.1</b>	1ª. medida					
<b>7.5.2</b>	2ª. medida					
<b>7.5.3</b>	Diferença entre as medidas de perímetro de cintura					
<b>7.5.4</b>	Há necessidade de refazer as medidas?(> 0,5 cm?)	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não
<b>7.5.3</b>	3ª. medida					
<b>7.5.4</b>	4ª. medida					
<b>7.5.5</b>	Diferença entre as medidas de perímetro de cintura					
<b>7.5.6</b>	Média da cintura					
<b>7.6</b>	Perímetro de pescoço (cm):					
<b>7.6.1</b>	1ª. medida					
<b>7.6.2</b>	2ª. medida					
<b>7.6.3</b>	Diferença entre as medidas de perímetro de pescoço					
<b>7.6.4</b>	Há necessidade de refazer as medidas?(> 0,5 cm?)	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não
<b>7.6.3</b>	3ª. medida					
<b>7.6.4</b>	4ª. medida					
<b>7.6.5</b>	Diferença entre as medidas de perímetro de pescoço					
<b>7.6.6</b>	Média do pescoço					
<b>7.7</b>	BIA					
<b>7.7.1</b>	Resistência					
<b>7.7.2</b>	Reactância					
<b>7.7.3</b>	Ângulo de Fase					
<b>7.7.4</b>	Água intra/extracelular					

## ANEXO VIII - ESCALA DE BRISTOL

Marque a aparência que suas fezes estão durante esta semana:

8.	Escala de Bristol	Data						
8.1	Tipo 1 – Carços duros e separados como nozes (difícil de passar) 							
8.2	Tipo 2 – Salsicha moldada, mas granuloso 							
8.3	Tipo 3 – Como uma salsicha, mas com fissuras em sua superfície 							
8.4	Tipo 4 – Como uma salsicha ou serpente, suave e macio 							
8.5	Tipo 5 – Bolhas suaves com bordas nítidas (que passa facilmente) 							
8.6	Tipo 6 – Peças fofas com bordas em pedaços, um cocô sem consistência 							
8.7	Tipo 7 – Aquoso, sem partes sólidas. Inteiramente líquido. 							

**ANEXO IX - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS**

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

0	1	2	3	4
Nunca	Até 2 vezes na semana	3 a 4 vezes na semana	5 a 6 vezes na 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:

<b>9.1</b>	Dor abdominal	0	1	2	3	4
<b>9.2</b>	Distensão abdominal	0	1	2	3	4
<b>9.3</b>	Desconforto abdominal	0	1	2	3	4
<b>9.4</b>	Flatulência	0	1	2	3	4
<b>9.5</b>	Ruídos estomacais ou intestinais digestivos	0	1	2	3	4

### ANEXO X – RECORDATÓRIO DE 24h

Nome: \_\_\_\_\_

R24hT: \_\_\_\_\_ Data da entrevista: \_\_\_\_\_

Data de referência: \_\_\_\_\_ Dia de semana de referência: \_\_\_\_\_

Dia Típico  Dia Atípico

Açúcar  Adoçante Qual: \_\_\_\_\_  Ambos

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Horário/ Local de consumo	Refeição	Alimentos / Preparação	Medida caseira e/ou quantidade (g/mL)

Levou comida de casa?  Sim Refeições/ horários: \_\_\_\_\_  Não

## ANEXO XI – INSTRUÇÕES PARA COLETA DE FEZES

### Como coletar as fezes?

Esse vídeo explicativo pode ajudá-lo!

Vídeo: <https://www.youtube.com/watch?v=BYGUhrKKyVM&feature=youtu.be>

Quer saber mais detalhes? Tem alguma dúvida?

Entre em contato conosco pelo whatsapp, será um  
prazer atendê-lo: Vívian Coimbra: 021 99855-2704

Leysimar Siais: 021 99606-6166

Também preparamos um passo a passo para você!

**1º PASSO-** Antes de iniciar a coleta:

- Lavar e secar as mãos;
- Esvaziar bem a bexiga.

**2º PASSO-** Utilize o acessório para assento sanitário, conforme indicado abaixo:



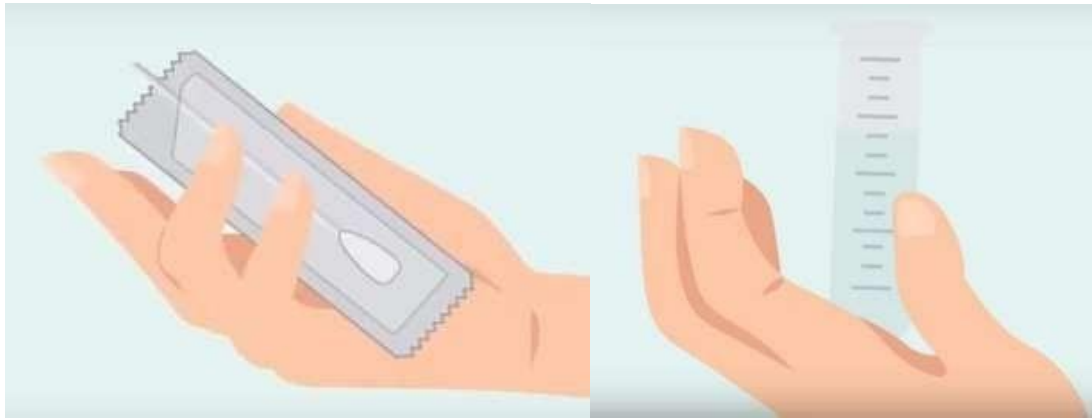
**3º PASSO-** - Evacue normalmente

- Se cair uma pequena quantidade de urina, não tem problema;
- Lavar bem e secar as mãos.

**4º PASSO-** Abra a embalagem do swab pela haste e deixe reservado

**5º PASSO-** Abra o tubo. **CUIDADO PARA NÃO DEIXAR A SOLUÇÃO CAIR.**





**6º PASSO-** Retire o swab da embalagem e introduza nas fezes, coletando uma **PEQUENA QUANTIDADE**, apenas o suficiente para deixá-lo levemente sujo.



**ATENÇÃO:**

**NÃO COLETE GRANDE  
QUANTIDADE OU FRAGMENTOS DE FEZES;**

**O SWAB NÃO DEVE SER UTILIZADO  
COMO UMA ESPÁTULA.**

**7º PASSO-** Coloque o swab no tubo e quebre a haste no ponto de quebra **COM CUIDADO**.



**8º PASSO- FECHE BEM O TUBO** e faça movimentos repetidos de inversão por 1 minuto.



**9º PASSO-** Coloque o tubo contendo a amostra dentro da embalagem plástica de cor branca. Enrole a embalagem, SEM LACRAR.



**10º PASSO-** Coloque a embalagem dentro da sacola preta, dobre as bordas da sacola de modo a vedar totalmente e prenda com o prendedor fornecido.



ATENÇÃO:  
**A AMOSTRA DEVE SER ARMAZENADA E TRANSPORTADA EM  
TEMPERATURA AMBIENTE!  
NÃO ARMAZENE SUA AMOSTRA NA GELADEIRA!  
NÃO EXPONHA AO SOL!**

**11º PASSO-** Após a coleta, descarte o restante das fezes no vaso sanitário. Lavar e secar bem as mãos.

Agradecemos muito a sua colaboração!



Instituto de Nutrição Josué de Castro

Projeto: Microbiota intestinal, consumo alimentar e perfil metabólico de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica. - Coordenação: Prof. Dra. Eliane Lopes Rosado

## ANEXO XII – ORIENTAÇÕES GERAIS PARA EXAMES LABORATORIAIS

### ORIENTAÇÕES GERAIS PARA EXAMES LABORATORIAIS

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_      **Horário:** \_\_\_\_\_ horas

→ **Na véspera da avaliação metabólica, isto é, no dia:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- Realizar jejum de 12 horas: não ingerir qualquer tipo de alimento sólido ou líquido desde às \_\_\_\_\_ horas;
- É permitido o consumo moderado de água neste período;
- Interrompa completamente a ingestão de água 1h antes da coleta de sangue;
- Não ingerir álcool, chá ou café 48h antes;
- Evite realizar exercícios intensos no dia anterior;
- No dia do exame, procure vir com roupa de ginásticas ou trazê-las (calça ou bermuda de ginástica, top, biquini, etc.);
- Se possível, traga uma toalha de banho;
- Não se atrase, pois outros pacientes serão avaliados depois! Chegue pontualmente.