UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO

Influência de *Bifidobacterium lactis* no peso e composição corporal, glicemia, lipemia e pressão arterial de mulheres com obesidade

Louise Crovesy de Oliveira

Orientadora: Profª Drª Eliane Lopes Rosado
Coorientadora: Prof. Dra. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2016

Louise Crovesy de Oliveira

Influência de *Bifidobacterium lactis* no peso e composição corporal, glicemia, lipemia e pressão arterial de mulheres com obesidade

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana pelo Programa de Pós Graduação em Nutrição (PPGN) do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro – curso *stricto sensu*, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título.

Rio de Janeiro, 18 de fevereiro de 2016

_____

Prof. Dra. Eliane Lopes Rosado
Doutora em Ciências e Tecnologia dos Alimentos – Universidade Federal de Viçosa (UFV) - Orientadora

_____

Prof. Dra. Eliane Fialho de Oliveira
Doutora em Ciências – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

_____

Prof. Dra. Ana Luísa Kremer Faller
Doutora em Ciências da Nutrição – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

_____

Prof. Dr. Leandro Lobo Araújo
Doutor em Ciências Biológicas – Universidade de Helsinki (U.HELSINKI)

Oliveira, Louise Crovesy.

Influência de *Bifidobacterium lactis* no peso e composição corporal, glicemia, lipemia e pressão arterial de mulheres com obesidade / Louise Crovesy de Oliveira. - Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2016.

121 f. : il. ; 31 cm.

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

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

Referências bibliográficas: f. 64-81.

1. Probióticos – uso terapêutico. 2. Bifidobacterium. 3. Obesidade - terapia. 4. Composição Corporal. 5. Glicemia. 6. Transtornos do Metabolismo dos Lipídeos. 7. Nutrição - Tese. I. Rosado, Eliane Lopes. II. Lopes, Márcia Soares da Mota e Silva. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição. IV. Título.

Dedico esta dissertação

Aos meus pais Rosali e Paulo, não somente pela educação que me proporcionaram com tanto esforço, mas pelos ensinamentos de vida que me fizeram ter forças para lutar pelo que quero.

À minha mãe que foi meu porto seguro e não permitiu que eu desistisse, mesmo quando parecia não ter solução.

À minha irmã Daniele pelo apoio, incentivo, carinho e amizade em todos os momentos desta jornada.

Ao meu namorado Guilherme, que me apoiou nos momentos mais difíceis, pelo amor, carinho e paciência dedicados a mim nesta trajetória.

Aos familiares e amigos pelo apoio, incentivo e compreensão, nos momentos de ausência, para trilhar pelo caminho que escolhi.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me fortalecer, levantar e dar forças para enfrentar os momentos mais difíceis desta jornada, enviando pessoas em meu auxilio para desatar os nós encontrados pelo caminho e alcançar meu objetivo.

Aos professores Drs Regina e Leandro e seus orientandos que foram fundamentais na construção de nosso estudo, por terem nos recebido de braços abertos e pelo apoio nesta jornada.

Agradecimento especial às voluntárias, pelo interesse em participar desta pesquisa, sem elas a conclusão deste trabalho não seria possível.

À Fernanda, gerente da farmácia Officilab, que teve uma grande contribuição em conseguir a manipulação das fórmulas utilizadas nesta pesquisa.

Ao Murilo e seu sócio por terem sido receptivos em sua farmácia e esclarecido dúvidas sobre as cápsulas.

Às demais pessoas que contribuíram de alguma forma com a concretização deste trabalho, nos receberam bem e direcionaram nossos caminhos até aqui.

Às professoras Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota Silva e Lopes por sua orientação e conhecimentos transmitidos, acadêmicos e de vida, que levarei sempre comigo.

À Marjorie, pela amizade e companheirismo, e por ter sido uma grande parceira nesta jornada e nos momentos difíceis mostrava que nosso esforço seria recompensado.

RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial, de difícil controle, e fator de risco para outras doenças crônicas não transmissíveis. A composição da microbiota intestinal alterada na obesidade com aumento na razão *Firmicutes*/*Bacteroidetes* pode estar associada a alterações metabólicas importantes que auxiliam no ganho de peso corporal. A modulação da microbiota por meio de probióticos pode auxiliar na perda de peso e melhorar os demais parâmetros metabólicos. O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência do probiótico *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) na perda de peso, glicemia, lipemia, pressão arterial e função intestinal de mulheres obesas. Trata-se de um ensaio clínico, duplo cego, controlado, randomizado, paralelo, com 21 mulheres obesas classe I e II, que receberam cápsulas de *B. lactis* contendo 10^9UFC (grupo teste – GT) ou placebo (grupo controle – GC) associado ao plano alimentar hipocalórico por 60 dias. Foram avaliadas variáveis antropométricas, composição corporal, dietéticas, laboratoriais (glicemia e lipemia) e clínicas (pressão arterial, sintomas gastrointestinais e consistência das fezes). As voluntárias do estudo apresentaram obesidade classe I, perímetro de cintura, percentual de gordura corporal e LDL-colesterol elevados, HDL-colesterol reduzido e resistência à insulina. No período basal, as variáveis antropométricas e laboratoriais não diferiram entre grupos. A ingestão dietética habitual diferiu apenas no consumo de fibra (p=0,018), que foi inferior em GT. Após os 60 dias de intervenção, houve redução dos triglicerídeos (p=0,020) em GT comparado com GC. As demais variáveis não diferiram entre grupos. Na avaliação intragrupo, comparando o final da intervenção com o período basal, GC apresentou redução de peso corporal (p=0,050) e IMC (p=0,041), GT apresentou redução no consumo calórico (p=0,003), ambos aumentaram o consumo de proteína (%) (GT p=0,050 e GC p=0,046), e o GT apresentou redução de atividade física comparada ao tempo inicial e GC. Ademais, o probiótico promoveu melhora do funcionamento intestinal. O uso diário de cápsula contendo *B.lactis* por 60 dias promoveu redução do consumo calórico, sem reflexo na perda de peso corporal, além de melhora da trigliceridemia e do funcionamento intestinal em mulheres obesas.

Palavras-chave: Obesidade, probiótico, *Bifidobacterium lactis*, perda de peso, lipemia, glicemia, pressão arterial, função intestinal.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease, with difficult control, and is considered a risk factor for other chronics diseases. The altered composition of gut microbiota in obese individual, characterized by an increased *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio is associated with important metabolic changes that promote weight gain. Modulation by probiotics can help weight loss and improvement of others metabolic parameters. This study aimed to evaluate the influence of the probiotic strain *Bifidobacterium lactis* on weight loss, glycaemia, lipemia, blood pressure and bowel function in obese women. This is a clinical trial, double-blind, randomized, parallel, controlled with 21 obese women class I and II. They received capsules of *B. lactis* with 10^9CFU (test group – TG) or placebo (control group – CG) concomitant with low-calorie diet for 60 days. Anthropometric, body composition, dietary, laboratory (blood glucose and lipemia) and clinics (blood pressure, gastrointestinal symptoms and stool consistency) variables were evaluated. Volunteers showed obesity class I, waist circumference, body fat mass percentage and LDL-cholesterol increased, HDL-cholesterol decreased and insulin resistance. In baseline, antropometric and laboratory variables did not differ. Habitual food intake differ in fiber (p=0,018), that it was lower in the TG. After 60 days of intervention decrease in triglycerides (p=0,020) in TG compared with CG. Was observed others variables did not differ. In intra-group evaluation, comparing the final mensurements of the intervention to the baseline, CG decreased body weight (p=0,050) and IMC (p=0,041), TG showed reduction in calorie intake (p=0,003), both increased protein intake (%) (TG p=0,053 e CG p=0,046) and TG decreased physical activity compared with baseline and CG. Furthermore the probiotic improved bowel function. Daily intake of capsule containing *B. lactis* for 60 days decreased calorie intake without reflection in body weight loss, and impoves triglyceridemia and bowel function in obese women.

Keywords: Obesity, probiotics, *Bifidobacterium lactis*, weight loss, lipemia, glycaemia, blood pressure, bowel function.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ACT - Água corporal total
AGCC - Ácidos graxos de cadeia curta
AGCR - Ácidos graxos de cadeia ramificada
AGL - Ácido graxo livre
AGMI - Ácido graxo monoinsaturado
AGPI - Ácido graxo poli-insaturado
AGS - Ácido graxo saturado
AMP-Q - 5'-monofosfato-adenosina proteína
ApoA-V - apolipoproteína A5
BIA - Bioimpedância elétrica
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CT - Colesterol total
DAC - Doença arterial coronariana
DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis
DCV - Doenças cardiovasculares
DM - Diabetes *mellitus*
DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2
ENDEF – Estudo Nacional de Despesa Familiar
EROs - Espécies reativas de oxigênio
ESPEN - European Society for Parenteral and Enteral Nutrition
Fiaf - Fator adipocitário induzido pelo jejum
GC - Grupo controle
GE - Gasto energético
GLP-1 - Peptídeo semelhante ao glucagon 1
GLP-2 - Peptídeo semelhante ao glucagon 2
GLUT4 - Transportador de glicose 4
GT - Grupo teste
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c - Hemoglobina glicada
HDL-c - Lipoproteína de alta densidade colesterol
HMG-CoA - 3-hidroxi-3metilglutaril-CoA redutase

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*

HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-1β – Interleucina 1β

IL-4 - Interleucina 4

IL-6 - Interleucina 6

IL-10 - Interleucina 10

IMC - Índice de massa corporal

INJC - Instituto de Nutrição Josué de Castro

IPAQ - Questionário internacional de atividade física

LACFAR - Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia

LANUTRI - Laboratório de Avaliação Nutricional

LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade colesterol

LPL - Lipoproteína lipase

LPS - Lipopolissacarídeos

MGC - Massa gorda corporal

MLG - Massa livre de gordura

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

PC - Perímetro da cintura

PCR - Proteína C reativa

POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares

PYY - Peptídeo YY

RI - Resistência à insulina

RPAG41 - receptores acoplados à proteína G 41

RPAG43 - receptores acoplados à proteína G 43

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SM - Síndrome metabólica

TA - Tecido adiposo

TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicerídeos

TGI – Trato gastrointestinal

TMC1- transportador monocarboxilato 1

TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

UFRJ - Universidade federal do Rio de Janeiro

VLDL-c - Lipoproteína de muito baixa densidade colesterol

WHO - World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema dos efeitos da alteração da composição da microbiota intestinal no indivíduo obeso.....26
Figura 2. Esquema geral representativo do estudo.....35
Figura 3. Fluxograma de seleção de voluntários para o estudo.....59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da população.....60
Tabela 2. Comparação de variáveis antropométricas, composição corporal e pressão arterial entre grupos no período basal e após a intervenção, e variações por grupo.....61
Tabela 3. Comparação de variáveis laboratoriais entre grupos no período basal e após a intervenção, e variações por grupo.....62
Tabela 4. Comparação de variáveis dietética entre grupos no período basal e após a intervenção, e variações por grupo.....63

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo II: Registro alimentar de 3 dias

Anexo III: Questionário Internacional de Atividade Física

Anexo IV: Questionário de avaliação dos sintomas gastrointestinais

Anexo V: Escala de Bristol

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice II: Questionário de dados gerais

Apêndice III: Orientações para preenchimento do registro alimentar de 3 dias

Apêndice IV: *Check list* do registro alimentar de 3 dias

Apêndice V: Protocolo para avaliação antropométrica

Apêndice VI: Protocolo para avaliação da composição corporal

Apêndice VII: Protocolo para medida da pressão arterial

Apêndice VIII: Artigo "Effect of *Lactobacillus* on body weight and fat mass in overweight subjects: a systematic review of randomized trials" - aceito para publicação na revista Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.

Sumário

1. Introdução 166
2. Referencial teórico 188
2.1. Obesidade 18
2.2. Papel da microbiota na obesidade e comorbidades 21
2.2. Probiótico na obesidade e comorbidades 216
3. Justificativa 322
4. Objetivos 333
4.1. Objetivo geral 333
4.2. Objetivos específicos 333
5. Considerações éticas, casuística e métodos 34
5.1. Considerações éticas 34
5.2. Casuística 34
5.3. Desenho do estudo 34
5.3.1. Intervenção 36
5.3.2. Avaliação da ingestão dietética e atividade física habituais 36
5.3.3. Avaliação dos sintomas gastrointestinais e da escala de Bristol 37
5.3.4. Avaliação antropométrica, da composição corporal e pressão arterial 38
5.3.5. Avaliação laboratorial 39
5.3.6. Análises estatísticas 400
6. Resultados 411
6.1. Manuscrito 411
7. Referências bibliográficas 64

1. Introdução

A obesidade é caracterizada pelo aumento excessivo de gordura corporal, devido ao desequilíbrio energético ocasionado pela elevada ingestão de macronutrientes e redução do gasto energético (GE) (FONTAINE *et al*., 2003; TAVARES *et al*., 2010). Esta doença é de origem multifatorial, incluindo a combinação entre predisposição genética e fatores ambientais (WHO, 2003; WHO, 2015), sendo de difícil controle e considerada um problema de saúde pública mundial (ABESO, 2009; COUTINHO, 1999; WHO, 2015).

O acúmulo de gordura, especialmente a visceral, está diretamente relacionado com a resistência à insulina (RI), que se caracteriza pela diminuição da eficiência do hormônio insulina em estimular a captação da glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo (TA) (CARPENTIER *et al*., 2006; GURI *et al*., 2008). Esta condição pode predispor o indivíduo a diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), alguns tipos de câncer, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dentre outras (ABESO, 2009; WHO, 2015).

Recentemente, vem sendo estudado o papel que a microbiota intestinal exerce na patogênese da obesidade e suas comorbidades, gerando a hipótese de que o desenvolvimento de doenças metabólicas ocorre devido à inflamação sistêmica e crônica de baixo grau decorrente da alteração na composição da microbiota intestinal normal oriunda de uma alimentação rica em lipídios e frutose (ANGELAKIS *et al*., 2012; ZHAO e SHEN, 2010). Estudos em animais e humanos mostram que a microbiota está alterada na obesidade e em indivíduos com RI, que apresentam aumento na razão *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (AMYOT *et al*., 2012; CANI *et al*., 2007; CARICILLI *et al*., 2011). Parece que a microbiota alterada na obesidade facilita a extração de calorias dos alimentos ingeridos e armazenamento no TA do hospedeiro (ANGELAKIS *et al*., 2012). Ademais, esta modificação na microbiota resulta em aumento na permeabilidade da barreira intestinal e endotoxemia metabólica, evento este que contribui para o desenvolvimento de inflamação de baixo grau na obesidade (LAM *et al*., 2012; NAKARAI *et al*., 2012).

Neste sentido os probióticos poderiam ser utilizados para modular de forma positiva a microbiota do hospedeiro (FIORAMONTI *et al*., 2003). Com isso, a microbiota ficaria em equilíbrio, levando à regeneração da barreira epitelial intestinal, (PANWAR *et al*., 2013; ZYREK *et al*., 2007) o que cessaria a endotoxemia metabólica

e inflamação de baixo grau (PANWAR *et al*., 2013). Além disso, eles possuem efeitos sobre a modulação do sistema imunológico, regulando a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, com aumento da interleucina 10 (IL-10) e redução da IL-6, IL-1β e fator de necrose tumoral α (TNF-α) (SCHULTZ *et al*., 2004).

Por meio destes mecanismos, os probióticos alteram o perfil da microbiota dos indivíduos expostos podendo apresentar efeitos positivos na obesidade e parâmetros associados à mesma (WANG *et al*., 2015). Recentemente, diversos estudos têm avaliado os efeitos de bactérias probióticas em diversas doenças que acometem o organismo humano, destacando-se a obesidade (MENGHERI, 2008; PANWAR *et al*., 2013; WOLF e LORENZ, 2012).

Um estudo com camundongos, no qual se realizou a transferência da microbiota dos animais submetidos à cirurgia bariátrica para aqueles não submetidos a esta intervenção cirúrgica, promoveu perda de peso e redução de TA (LIOU *et al*., 2013). Estudo realizado em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica do tipo *Y-en-Roux* mostrou diminuição entre a razão *Firmicutes*/*Bacteriodetes*, o que contribuiu com efeitos metabólicos benéficos da cirurgia (OSTO *et al*., 2013), e levou a a perda de peso corporal (SWEENEY *et al*., 2013). Estudos *in vitro* e *in vivo*, em animais e humanos, têm verificado efeitos benéficos de bactérias probióticas sobre o perfil lipídico, com redução de colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-c) e triglicerídeos (TG) e aumento de HDL-colesterol (HDL-c), além da redução de citocinas pró-inflamatórias (AMAR *et al*., 2011; EJTAHED *et al*., 2011; RERKSUPPAPHOL e RERKSUPPAPHOL, 2015; YADAV, JAIN e SINHA, 2008).

Apesar dos possíveis benefícios do uso de probiótico na obesidade e comorbidades, estudos permanecem controversos devido, muitas vezes, a diversidade de cepas probióticas utilizadas (DONG *et al*., 2013; MILLION *et al*., 2013; RUAN *et al*., 2015). Ademais, parece que cada cepa desempenha determinado papel no metabolismo do hospedeiro, estando algumas relacionadas ao controle glicêmico, outras à redução de colesterol, pressão arterial (PA), algumas promovem redução de peso corporal (DRISSI *et al*., 2014; GUO *et al*., 2011; IVEY *et al*., 2015), e podendo inclusive contribuir para o ganho de peso cor poral (MILLION *et al*., 2012, Apêndice VIII, página 96).

2. Referencial teórico

2.1. Obesidade

A obesidade é definida como índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 30kg/m² (ABESO, 2009). Ela é caracterizada pelo aumento excessivo de gordura corporal, resultante do desequilíbrio energético devido à elevada ingestão de macronutrientes e redução do GE (FONTAINE *et al*., 2003; TAVARES *et al*., 2010). Segundo o IMC, que é determinado pelo peso em quilogramas (kg) dividido pela altura em metros (m) ao quadrado, a obesidade pode ser classificada em três graus diferentes: I, II e III quando o indivíduo apresenta IMC de 30 a 34,9kg/m², 35 a 39,9kg/m² e superior ou igual a 40kg/m², respectivamente (WHO, 2000; WHO, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2015), cerca de 1,4 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso em 2008, dentre estes a obesidade estava presente em aproximadamente 300 milhões de mulheres e mais de 200 milhões de homens. No Brasil, dados do Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) 1974-1975 mostraram que o sobrepeso afetava 18,5% e 28,7%, enquanto que a obesidade atingia 2,8% e 8% de homens e mulheres, respectivamente. De acordo com a Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008-2009 estes dados aumentaram para 50,1% e 48,0% no sobrepeso e 12,5% e 16,9% na obesidade entre homens e mulheres, respectivamente (BRASIL, 2010).

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial, tornando a doença de difícil controle, podendo ser causada pela interação entre gene e ambiente, entre outros fatores (O'RAHILLY, 2009; WHO, 2003; WHO, 2015; YADAV *et al*., 2000). Os fatores genéticos que levam ao ganho de peso podem estar relacionados com modificações na produção de hormônios reguladores do apetite e do GE (COUTINHO, 1999; O'RAHILLY, 2009). Como fatores ambientais, podem ser citados a ingestão aumentada de energia, provenientes de lipídios e carboidratos (STEMBURGO *et al*., 2009), que atualmente é o padrão alimentar da população brasileira (BRASIL, 2011), e quando associados ao sedentarismo têm sido apontados como o motivo para o aumento da prevalência da doença no mundo (WHO, 2003). Recentemente, também tem sido relacionada a alteração na composição da microbiota com o ganho de peso corporal (LEY *et al*., 2006), e consequentemente, o desenvolvimento da obesidade e comorbidades (DIBAISE *et al*., 2012; MILLION *et al*., 2013).

A obesidade é fator de risco para o desenvolvimento de DCNT, tais como: doenças cardiovasculares (DCV), HAS, dislipidemia, distúrbios degenerativos

osteoarticulares, DM2, apneia do sono e alguns tipos de câncer (ABESO, 2009, WHO, 2015). Estima-se que o excesso de peso cause cerca de 3,4 milhões de mortes em adultos por ano. Além disso, 44% das mortes por DM, 23% das mortes por doenças isquêmicas coronarianas e entre 7% e 41% das mortes por alguns tipos de câncer são ocasionados pela obesidade (WHO, 2015).

O excesso de gordura corporal, em especial a visceral, é responsável pelo desenvolvimento de RI e DCV, como dislipidemia e HAS (SMITH *et al*., 2012). O aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias na obesidade, como TNF-α, IL-6 e proteína C reativa (PCR), elevam a infiltração de macrófagos no fígado, TA e sangue, promovendo inflamação crônica de baixo grau (PATEL *et al*., 2013; ZEYDA e STULNIG, 2007). As citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (EROs) podem ativar vias de estresse e afetar importantes processos metabólicos, como por exemplo, a cascata de sinalização de insulina (JOHNSON *et al*., 2012).

Indivíduos com excesso de peso possuem prejuízo na habilidade de estocagem da energia excedente como TG em adipócitos, aumentando assim, lipídios e seus metabólitos em músculo e fígado (JOHNSON *et al*., 2012). Além disso, há alterações no metabolismo de lipídios, como dislipidemia, na qual há aumento de TG e ácido graxos livres (AGL) plasmáticos, reduzindo a depuração de lipoproteínas ricas em TG, contribuindo para a alteração da composição e redução da circulação de partículas de HDL-c e aumento da produção de LDL-c de pequena densidade (KLOP *et al*., 2013; TCHERNOF e DESPRÉS, 2013).

As partículas de LDL-c de pequena densidade são metabolizadas mais lentamente, o que aumenta sua aterogenicidade (PACKARD, 2003). Elas são mais vulneráveis à oxidação, devido ao menor conteúdo de colesterol livre e antioxidante, além disso, podem ser retidas mais facilmente pela camada subendotelial prejudicando a produção de óxido nítrico e aumentando a inflamação e agregação plaquetária, podendo levar à lesão aterosclerótica (TABAS *et al*., 2007).

Alterações vasculares nestes indivíduos podem culminar no aumento da PA, a qual está relacionada com o grau de obesidade. Modificações na PA aumentam o risco de doenças renais e cardiovasculares, dentre elas DAC e periférica e infarto agudo do miocárdio (HALL, 2003; KESARWANI *et al*., 2009; ROCHE e SILVERSIDES, 2013). Dentre os mecanismos envolvidos no aumento da PA na obesidade podem ser citadas falhas em múltiplos sistemas como aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e RI

(HALL, 2003; ZALESIN *et al*., 2011), que contribui para HAS por outros mecanismos envolvendo inflamação e estresse oxidativo em adição às alterações no metabolismo de glicose e lipídios (KURUKULASURIYA *et al*., 2011).

O tratamento da obesidade inclui mudança no estilo de vida (dietético e atividade física), farmacológico ou cirúrgico, devendo a escolha ser baseada na gravidade da doença. O objetivo do tratamento para a obesidade, além de promover a perda de peso, é prevenir e tratar as doenças associadas (ABESO, 2009; COUTINHO, 1999). A perda de cerca de 5% – 10% do peso corporal reduz os riscos de comorbidades (COUTINHO, 1999). As metas a serem alcançadas são a perda de peso e a manutenção da mesma (ABESO, 2009; COUTINHO, 1999).

Modificações dietéticas associadas à prática de atividade física são os pilares do tratamento desta doença (ABESO, 2009). A modificação dietética é caracterizada pela produção de balanço energético negativo, alcançado por meio de restrição calórica moderada, que geralmente fica em torno de 500 a 1000 Kcal/dia (ABESO, 2009; COUTINHO, 1999). Com relação à distribuição de macronutrientes, deve ser normoglicídica, normoproteíca e hipo a normolipídica (ABESO, 2009; WHO, 2003).

Alguns compostos apresentam o benefício de promover perda de peso, além de oferecer os nutrientes necessários para o funcionamento do organismo. Estes componentes são chamados de funcionais, que podem ser utilizados como coadjuvantes no tratamento da obesidade associado à dietoterapia e atividades físicas (BASTOS *et al*., 2009). Podem ser citados como exemplo: grãos e cereais integrais, que são ricos em fibras e promovem saciedade, reduzindo a ingestão alimentar (LIU *et al*., 2003); chá verde (WESTERTERP-PLANTENGA *et al*., 2005) e gengibre, ambos com efeito termogênico (MAHMOUD e ELNOUR, 2013); probióticos, que modulam beneficamente a microbiota (JUNG *et al*., 2013); entre outros. O uso destes alimentos no controle da obesidade ainda requer estudos comprovando suas alegações de propriedades funcionais e de saúde.

O uso de fármacos pode atuar como coadjuvante às alterações no estilo de vida, quando estas não são efetivas. Para tal, há critérios para o tratamento farmacológico, que incluem IMC superior ou igual a 30 kg/m^2 ou superior ou igual a 25 kg/m^2 com comorbidades (ABESO, 2009). Os medicamentos agem de diversas maneiras, podendo atuar sobre o sistema nervoso central, alterando assim o apetite e a saciedade; aumentando a termogênese, resultando em aumento do GE; ou inibindo a absorção de lipídios (ABESO, 2009; COUTINHO, 1999).

A cirurgia bariátrica é a última opção, que deve ser adotada quando os tratamentos anteriores não apresentam sucesso (RUNKEL *et al*., 2011), sendo indicada para aqueles indivíduos com IMC superior ou igual a 40 kg/m² ou superior ou igual a 35 kg/m² na presença de comorbidades (MECHANICK *et al*., 2008).

2.2. Papel da microbiota na obesidade

O trato gastrointestinal (TGI) contém um agregado de microrganismos denominado microbiota, que é responsável por diversas atividades metabólicas importantes para o organismo do hospedeiro (BÄCKHED *et al*., 2004). Dentre os filos mais importantes, aos quais as bactérias presentes no TGI pertencem, podem ser citados: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* (ECKBURG *et al*., 2005; LAY *et al*., 2005; LAY *et al*., 2007). Cada um destes filos é composto por gêneros de bactérias característicos, sendo predominantes as bactérias *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonela*, *Anaerococcus*, *Enterococcus* e *Roseburia* no filo *Firmicutes*, *Bacteroides* e *Parabacteroides* no *Bacteroidetes* e, *Bifodobacterium* no *Actinobacteria* (IBRAHIM e ANISHETTY, 2012).

Alteração na microbiota vem sendo associada ao desenvolvimento de obesidade e suas comorbidades (DIBAISE *et al*., 2012; MILLION *et al*., 2013). Estudos em animais e em humanos mostram que há modificação na população dos principais filos de bactérias que compõe a microbiota, com redução em *Bacteroidetes* e aumento em *Firmicutes*, alterando a razão entre estes dois grupos (CANI *et al*., 2007; LEY, 2005; LOPÉZ-CEPERO E PALACIOS, 2015). Um estudo experimental observou que a colonização de bactérias que compõem a microbiota de ratos obesos em ratos *germ-free* (livres de germes) resultou em aumento significativo de massa gorda total comparada com aqueles que foram colonizados pela microbiota de ratos magros (TURNBAUGH *et al*., 2006).

Million *et al*. (2012) avaliaram a microbiota de 68 obesos e 47 eutróficos a fim de verificar se a composição desta estava modificada naqueles que possuíam obesidade. Indivíduos obesos mostraram microbiota diferente dos eutróficos, com redução em *B. animalis*, *L. paracasei* e *L. plantarum*, e aumento em *L. reuteri*. Também foi possível verificar associação de *L. paracasei* com a eutrofia e a redução em *B. animalis* e o aumento em *L. reuteri* com a obesidade. Uma metanálise que objetivou avaliar a relação da composição da microbiota com o estado nutricional de indivíduos saudáveis verificou que a microbiota de obesos apresenta depleção significativa no gênero

Bifidobacterium, e não observou efeitos significativos no gênero *Lactobacillus* (ANGELAKIS *et al*., 2012).

A alimentação é um fator que pode levar a modificação na composição da microbiota, para que esta auxiliar a metabolização dos nutrientes compostos na dieta ingerida pelo horspedeiro (HILDEBRANDT *et al*., 2009; MURPHY *et al*., 2010). Murphy *et al*. (2010) avaliaram o consumo de dietas hiper e hipolipídicas em ratos geneticamente obesos (*ob*/*ob*) comparados à ratos selvagens e verificaram que houve aumento na proporção *Firmicutes*/*Bacteroidetes* associada à dieta hiperlipídica e não ao genótipo para obesidade. De Filippo *et al*. (2010) observaram o hábito alimentar de crianças africanas saudáveis de uma comunidade rural e de crianças europeias com padrao alimentar ocidental. Foi verificado que as crianças africanas, que possuíam dieta rica em fibras, apresentavam mais *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*, enquanto as crianças europeias possuíam mais *Firmicutes* e *proteobacteria*. As crianças que apresentaram maior relação *Firmicutes*/*Bacteroidetes* parecem ter maior tendência para desenvolver obeidade.

Parece que a microbiota se adapta ao padrão alimentar do seu hospedeiro a fim de facilitar a digestão dos componentes presentes na dieta. O padrão alimentar rico em lipídios leva a alteração no metabolismo de sais biliares, com aumento na secreção e modificação da composição da bile, promovendo crescimento de bactérias resistentes a este. A dieta rica em proteínas aumenta população de bactéria putrefativas, que são capazes de degradar proteína, produzindo mais ácidos graxos de cadeia ramificada (AGCR) e menos butirato (DAVID *et* al., 2014; GRAF *et al*., 2015).

Jumpertz *et al.* (2011) avaliaram o efeito de dietas com diferentes concentrações calóricas (2400 e 3400kcal), em curto prazo, sobre a microbiota de vinte indivíduos eutróficos e nove obesos. Os indivíduos eutróficos apresentaram aumento em 20% no filo *Firmicutes* e redução proporcional em *Bacteroidetes*, o que levou ao aumento na extração de calorias dos alimentos em 150kcal. Esta relação não foi observada em obesos, o que sugere que a microbiota de indivíduos obesos e eutróficos apresentam respostas diferentes diante da alteração calórica da dieta (DIBAISE *et al*., 2012).

Parece que a microbiota modula a absorção de nutrientes dos alimentos, e quando esta se encontra alterada a absorção aumenta fazendo com que haja maior absorção de energia o que contribui para o ganho de peso corporal (JUMPERTZ *et al*., 2011; TURNBAUGH *et al*., 2006). A modificação na composição da microbiota promove alteração na composição genética da microbiota e nas vias metabólicas. Os

genes relacionados a transportadores econtram-se aumentados, o que promove um aumento na absorção de nutrientes (KRAJMALNIK-BROWN *et al*., 2012; TURNBAUGH *et al*., 2009).

A microbiota tem sido associada à regulação da homeostase energética do hospedeiro (DETHLEFSEN *et al*., 2006; TILG, 2010). Estudos em modelos experimentais, que consistem na transferência da micobiota de ratos eutróficos (BÄCKHED *et al*., 2004) ou daqueles geneticamente obesos (*ob*/*ob*) (TURNBAUGH *et al*., 2006) para ratos *germ-free*, observaram aumento de gordura corporal, RI (BÄCKHED *et al*, 2004) e alteração do fenótipo para obesidade (TURNBAUGH *et al*., 2006). Além disso, a microbiota alterada modula a permeabilidade intestinal e aumenta a secreção de endotoxinas, que culmina na inflamação de baixo grau, na patogênese da RI e desenvolvimento de DM2 (TILG e KASER, 2011; ZHANG e ZHANG, 2013).

Como mecanismos cuja alteração na composição da microbiota promove o desenvolvimento de DCNT, em especial a obesidade, podem ser citados: o aumento da absorção intestinal de monossacarídeos e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) extraídos de polissacarídeos não digeríveis; a indução na regulação de genes que modulam tanto o GE como o armazenamento energético; e a endotoxemia metabólica (BÄCKHED *et al*., 2007; CANI *et al*., 2014; MORENO-INDIAS *et al*., 2014; TSUKUMO *et al*., 2009) (Figura 1).

As bactérias anaeróbias intestinais degradam polissacarídeos não digeríveis produzindo AGCC, que são representados por acetato, propionato e butirato, e demais metabólitos no lúmen intestinal (CUMMINGS *et al*., 1987). Os AGCC são absorvidos por meio de difusão passiva e por transportadores de ácido monocarboxílicos, como o transportador monocarboxilato 1 (TMC1) (LOUIS *et al*., 2007). Os AGCC funcionam primariamente como fonte energética para as células epiteliais do cólon (CUMMINGS *et al*., 1987). Além de fornecer calorias, o butirato tem importante papel na proliferação e diferenciação celular (ROEDIGER, 1989), o acetato serve como precursor para formação de colesterol ou de ácidos graxos, o propionato é um substrato da gliconeogênese e lipogênese (AL-LAHHAM *et al*., 2010).

A modificação da população bacteriana presente, em especial no intestino, dos indivíduos com obesidade resulta em alteração nos níveis intestinal de AGCC (JOHNSON e STINCHCOMBE, 2007; SCHWIERTZ *et al*., 2010). A nova composição da microbiota promove maior absorção dos metabólitos degradados pela digestão de polissacarídeo. Os monossacarídeos e AGCC absorvidos são transportados para o

fígado por meio da veia porta, onde ocorre a síntese de TG, que são estocados em adipócitos no TA e transportados para demais órgãos como os músculos (BÄCKHED *et al*., 2004).

Os AGCC podem se ligar aos receptores acoplados à proteína G (RPAG) 41 ou 43, que são expressas em células enteroendocrinas. O RPAG41 parece ter função na regulação da secreção do PYY, que é um hormônio intestinal responsável pela inibição da motilidade intestinal e aumento do trânsito intestinal, o que promove redução na extração de calorias dos alimentos (SAMUEL *et al*., 2008). Estudo experimental realizado por Samuel *et al*. (2008) verificou que camundongos modificados geneticamante com supressão de RPAG41 obtiveram menor peso corporal e TA quando comparados à camundongos selvagens, apesar de consumirem a mesma ração. Este resultado sugere que estes receptores exercem papel na regulação do equilíbrio energético do hospedeiro dependente da microbiota e sua capacidade metabólica. Ademais, este estudo verificou que os ratos que não possuíam RPAG41 tiveram aumento na motilidade intestinal, o que fez com que a energia extraída dos alimentos fosse menor, enquanto que nos que possuem o receptor a motilidade foi reduzida pela ação do PYY. O PYY tem efeito sobre a redução da motilidade intestinal, o que gera aumento na saciedade, porém não reduz a absorção dos nutrientes dos alimentos ali presentes (BATTERHAM *et al*., 2003) .

Portanto, o RPAG43 tem papel na regulação da taxa metabólica, por meio do aumento da secreção dos hormônios GLP-1 e PYY, que reduzem a ingestão alimentar e aumentam o GE (KIMURA *et al*., 2014). Um trabalho utilizando modelo animal, no qual ratos foram modificados com supressão do RPAG43, mostraram proteção contra obesidade e RI quando submetidos a uma dieta rica em gordura (BJURSELL *et al*., 2011). Também foi demostrado que o estimulo de RPAG43 por AGCC limita inflamaçao em modelos experimentais de colite, artrite e asma. Estes dados mostram uma relação entre a dieta, metabolismo da microbiota gastrintestinal e respostas imunes e inflamatórias (MASLOWSKI *et al*., 2009).

Tem sido sugerido que há alteração na sinalização do AGCC por meio dos RPAG, o que pode ser responsável pelos efeitos metabólicos da microbiota associados à obesidade, com redução nos hormônios anorexígenos, o que resultando em aumento no consumo de alimentos e redução no GE culminando no aumento de acúmulo de gordura corporal (CARVALHO e SAAD, 2013; TAZOE *et al.*, 2008).

A microbiota alterada também é capaz de suprimir o fator adipocitário induzido pelo jejum (Fiaf), que é um inibidor de lipoproteína lipase (LPL), uma enzima que hidroliza TG circulantes e estimula seu estoque nos adipócitos. Quando o Fiaf fica reduzido há aumento no estoque de TG em adipócitos (BÄCKHER *et al*., 2004). Além do Fiaf, a microbiota também inibe a via 5'-monofosfato-adenosina proteína quinase (AMP-Q), que é responsável pela regulação do metabolismo energético, levando a ativação de processos anabólicos e, prmovendo a supressão da oxidação de ácidos graxos muscular, contribuindo com o acumúlo de gordura corporal e RI (BÄCKHED *et al*., 2007; KOLA, 2008).

O desequilíbrio na microbiota leva ao aumento na população de bactérias gram-negativas, que apresentam em sua parede celular LPSs, que são endotoxinas capazes de estimular a secreção de citocinas pró-inflamatórias (MANCO *et al*., 2010). Por conseguintemente, ocorre o aumento de LPSs no lúmen intestinal, que resulta no aumento da permeabilidade da mucosa do intestino (CANI *et al*., 2007), que já está prejudicada por conta do sistema eCB (MUCCIOLI *et al*., 2010). Quando a barreira intestinal é interrompida, ocorre translocação bacteriana por meio desta e, com isso, há aumento nas concentrações séricas de LPSs, que resulta em endotoxemia metabólica, inflamação e doenças metabólicas (EVERARD e CANI, 2013).

Os LPSs circulantes levam ao recrutamento de macrófagos a tecidos alvos, tais como TA, músculo esquelético, fígado e hipotálamo (CARVALHO e SAAD, 2013; OLEFSKY e GLASS, 2010), além disso, o TA secreta citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-1β, IL-6 e TNF-α. Estes eventos vêm sendo apontados como contribuintes para o desenvolvimento da inflamação de baixo grau na obesidade e suas comorbidades (NAKARAI *et al*., 2012). Esta inflamação que ocorre por conta da endotoxemia metabólica leva a redução na sensibilidade ao hormônio insulina nos tecidos como fígado, músculo esquelético, TA e hipotálamo, levando a RI (CARVALHO e SAAD, 2013).

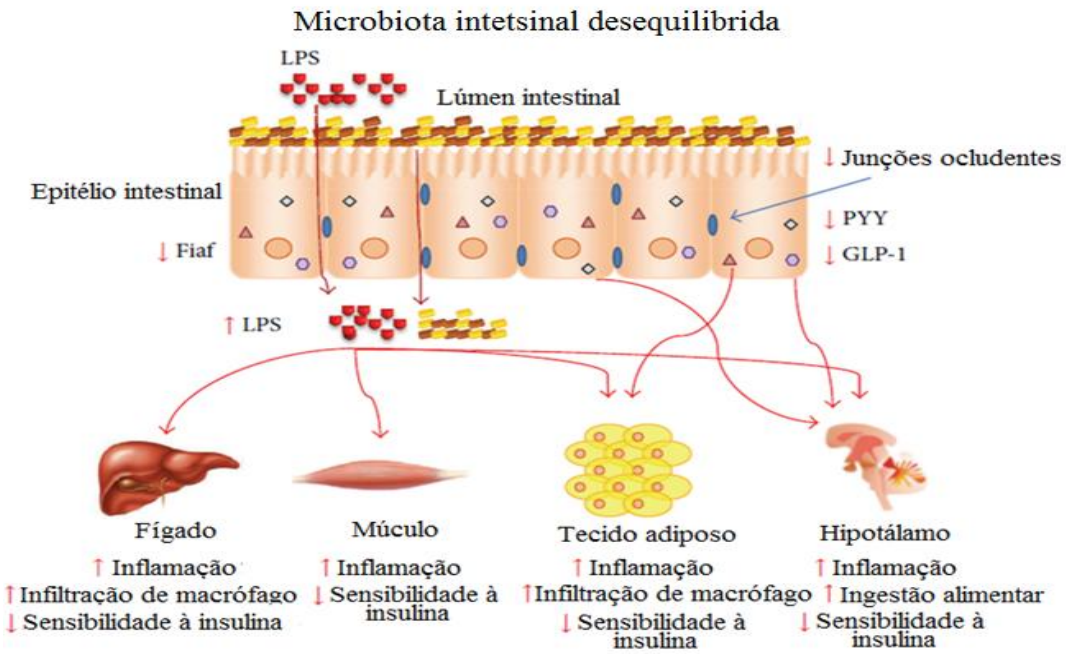


Figura 1. Esquema dos efeitos da alteração da composição da microbiota intestinal no indivíduo obeso. Adaptada de CARVALHO e SAAD, 2013.

2.3. Probiótico na obesidade e comorbidades

Os probióticos são microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo (BRASIL, 2002). Os probióticos podem ser comercializados na forma de cápsulas, sachês ou produtos lácteos, tais como iogurte e leite fermentado, e podem conter uma ou mais espécies de microrganismos associadas (WILLIAMS, 2010). A fim de promover alteração da microbiota e obter os benefícios ocasionados pelo consumo de probiótico é necessário o consumo diário do mesmo (SUTTON, 2008).

As bactérias probióticas mais utilizadas são dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (MORTAZAVIAN *et al*., 2007). Para que as bactérias probióticas possam ser adicionadas em alimentos, elas devem ser de origem humana e passar por seleção prévia, na qual devem ser considerados os seguintes critérios: gênero a que pertence o microrganismo (origem, definição, caracterização e espécies seguras), estabilidade e segurança (atividade e viabilidade nos produtos; aderência; resistência ao baixo pH e aos sucos gástrico, biliar e pancreático; e capacidade de colonização) e aspectos funcionais e fisiológicos (aderência ao epitélio intestinal, antagonismo aos patógenos, estimulação ou supressão da resposta imunológica e estimulação às bactérias benéficas) (SALMINEM *et al*., 1998).

Estudos experimentais têm mostrado que os probióticos têm a capacidade de modular a fisiologia digestiva do hospedeiro, alterando imunidade da mucosa e permeabilidade intestinal (FIORAMONTI *et al*., 2003). Com estas descobertas investiu-se em estratégias que levam ao estímulo e manutenção de microrganismos normais da microbiota. Além disso, é possível favorecer o aumento da população bacteriana que promove a saúde do TGI com o consumo regular de bactérias probióticas (GIBSON e FULLER, 2000).

A influência benéfica dos probióticos se dá por meio de efeitos antagônicos, de competição e imunológicos, favorecendo a proliferação das bactérias intestinais benéficas, o que intensifica as defesas naturais do organismo (PUUPPONEN-PIMIÄ *et al*., 2002). Os efeitos citados ocorrem via três mecanismos possíveis, sendo o primeiro deles devido à supressão de células viáveis por competição por nutrientes, células de adesão, produção de substâncias antimicrobianas, ácido lático e AGCC (COLLADO *et al*., 2007; FULLER, 1989). Estes últimos reduzem o pH intestinal, inibindo o crescimento de bactérias sensíveis à ambientes ácidos (MAKRAS *et al*., 2006). Enquanto as substâncias antibacterianas, conhecidas como bacteriocinas, eliminam as bactérias patógenas interferindo nas enzimas essenciais ou por meio da permeabilização da membrana celular dos patógenos (BIERBAUM e SAHL, 2009). O segundo seria a modificação do metabolismo microbiano, levando ao aumento ou a diminuição da atividade enzimática. Já o terceiro seria estimulando a imunidade do hospedeiro por meio do aumento de anticorpos circulantes e atividade de macrófagos (FULLER, 1989).

Por meio destes mecanismos alguns dos benefícios associados aos probióticos são: redução da gravidade de hepatopatia alcoólica experimental (MALAGUERNERA *et al*., 2014); doença inflamatória intestinal e colite, com melhora intestinal a melhora da barreira epitelial (KARIMI *et al*., 2005; MICHIELAN e D'INCÀ, 2015); redução de diarréias associadas ao uso de antibióticos (HICKSON *et al*., 2007; HOMAN E OREL, 2015); inibição da colonização da *Helicobacter pylori* (HOMAN E OREL, 2015); estimulo à resposta imunológica nos processos alérgicos (SOUZA *et al*.; 2010); controle do perfil lipídico (GUO *et* al., 2011); redução dos sintomas em indivíduos com intolerância à lactose (ALMEIDA *et al*., 2012).

A modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos (ARONSSON *et al*., 2010), pode alterar a mesma positivamente, aumentando os níveis de lactobacilos e bifidobactérias, que estão associados a perda de peso e melhora do controle glicêmico (ROESCH *et al*., 2009). Recentemente, tem sido sugerido que cepas selecionadas

apresentam efeitos benéficos na prevenção e tratamento da obesidade e comorbidades (ARONSSON *et al*., 2010).

Os probióticos colaboram para a recuperação da junção ocludente entre as células epiteliais que compõem o intestino, reduzindo a permeabilidade intestinal e evitando a translocação de bactérias para a corrente sanguínea (CARVALHO e SAAD, 2013; MENNIGEN *et al*., 2009; RESTA-LENERT e BARRETT, 2003). Com isso, há redução nas concentrações séricas de LPS, que leva a melhora do estado inflamatório em tecidos sensíveis à insulina, aumentando a sensibilidade a este hormônio nos tecidos e reduzindo a infiltração de macrófagos no TA. Além disso, há aumento nas concentrações de GLP-1 e PYY, que em conjunto com a melhora da sensibilidade à insulina no hipotálamo, leva a redução na ingestão alimentar por conta do aumento na saciedade. A redução do consumo alimentar juntamente com aumento da expressão de Fiaf, promove a redução do peso corporal (CARVALHO e SAAD, 2013). As bactérias probióticas têm capacidade de estimular o sistema imunológico do hospedeiro, regulando a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias. Assim, há aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias e redução nas pró inflamatórias, o que contribui para a redução da inflamação de baixo grau (SCHULTZ *et al*., 2004).

Outro mecanismo importante é que os próbioticos, ao modular a microbiota, alteram os AGCC gerados, promovendo efeitos sobre as concentrações séricas de colesterol. O propionato inibe a 3-hidroxi-3metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA), reduzindo assim a síntese de colesterol endógeno, e o acetato está relacionado à lipogênese hepática (FAVA *et al*., 2006). Também tem sido proposto que algumas cepas de bactérias são capazes de incorporar o colesterol em sua membrana celular, reduzindo a quantidade de colesterol disponível para absorção (KIMOTO *et al*., 2002).

Alguns estudos têm demonstrado que a administração de *Bifidobacterium* spp. diminui a endotoxemia e melhora a função da barreira intestinal (GRIFFITHS *et al.*, 2004; WANG *et al*., 2006). O consumo de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* culminou na redução das alterações ocasionadas pela síndrome metabólica (SM), por reduzir a inflamação de baixo grau e endotoxemia metabólica (STOWELL e BERNARD, 2010). Um estudo realizado *in vitro*, utilizando modelo de microbiota do cólon humano, verificou que a presença de probióticos pertencentes aos gêneros de *Bifidobacterium* é capaz de reduzir as concentrações de LPS e de citocinas inflamatórias, especialmente IL-1β e TNFα (RODES *et al*., 2013).

Diversos estudos sugerem que a administração de probióticos promove perda de peso e melhora desfechos ligados à obesidade (ARIAS e MACH, 2012; MENDES, 2009; PANWAR *et al*., 2013). Chen *et al*. (2011) avaliaram os efeitos da suplementação de *B. longum* em ratos com SM alimentados com dieta hiperlipídica e mostraram que o probiótico restaurou a quantidade de bifidobactérias intestinais, e que aqueles que não receberam a bactéria associada a dieta rica em lipídios tiveram aumento nos depósitos de gordura corporal, TG, glicemia, pressão arterial sistólica (PAS) e diminuição da sensibilidade à insulina, além de elevação significativa em LPS plasmático e IL-1β. Foi possível verificar que o aumento do gênero de *Bifidobacterium* no intestino dos ratos induziu melhora na SM devido à redução da endotoxemia metabólica e inflamação intestinal. Outro estudo em modelo de SM em ratos avaliou o efeito do consumo de *Bifidobacterium adolescentis* associada a uma dieta padrão ou hiperlipídica por 12 semanas. Eles observaram que no grupo controle (GC), que recebeu apenas dieta hiperlipídica, na medida em que a quantidade de bifidobactérias no intestino reduzia havia aumento significativo de peso e gordura corporal total. Entretanto, a adição de *B. adolecentis* promoveu redução de peso e de gordura corporal, e foi possível verificar melhora no acúmulo de gordura visceral e sensibilidade à insulina (CHEN *et al*., 2012).

Um trabalho com ratos machos adultos, que foram alimentados com dieta padrão ou hiperlipídica, recebendo ou não suplementação de *B. pseudocatenulatum* durante período de 7 semanas, mostrou redução de CT, TG, glicemia de jejum, RI, leptina, IL-6, enterobactérias e propriedades inflamatórias do conteúdo estomacal e aumentou IL-4 e bifidobactérias naqueles que receberam o probiótico em conjunto com dieta hiperlipídica (CANO *et al*., 2013). Um recente estudo experimental, no qual os ratos foram submetidos a uma dieta que induz a obesidade, verificou que a administração de *B. animalis* por período de 8 semanas resultou em melhora da glicemia de jejum, redução da insulina e aumento do GLP-2, porém não alterou peso corporal (BOMHOF *et al*., 2014).

Estudos realizados por Kadooka *et al*. (2010 e 2013) em indivíduos com sobrepeso, que consumiram leite fermentado contendo *Lactobacillus gasseri*, mostrou perda de peso, redução de IMC, perímetros da cintura e quadril e gordura corporal, em especial a visceral, após 12 semanas de intervenção (KADOOKA *et al*., 2010; KADOOKA *et al*., 2013). Outro estudo realizado em indivíduos com excesso de peso observou redução de peso, IMC, percentual do gordura e concentrações séricas de leptina naqueles que consumiram iogurte contendo *L. acidophilus*, *L. casei* e *B. lactis*

associado à dieta hipocalórica durante 8 semanas (ZARRATI *et al*., 2014). Uma metanálise e uma revisão sistemática que avaliaram o efeito de *Lactobacillus* sobre o peso corporal por meio de estudos clínicos e experimentais e ensaios clínicos randomizados, respectivamente, observaram que o efeito de *Lactobacillus* sobre o peso corporal depende da cepa utilizada, podendo promover perda ou ganho de peso corporal (Apêndice VIII, página 102; MILLION *et al*., 2012). Além disso, é possível verificar quais são as cepas com potencial para auxiliar na perda de peso em indivíduos com excesso de peso. Dentre elas podem ser citadas *L.gasseri*, *L. rhamnosus*, *L.plantarum* e, *L.acidophilus* associado à *L. casei* (Apêndice VIII, página 102).

A metanálise conduzida por Ruan *et al*. (2015), objetivando avaliar os efeitos dos probióticos sobre o controle glicêmico de indivíduos com ou sem alteração de glicemia, verificou que os probióticos têm potencial efeito benéfico sobre o controle glicêmico, com redução de glicemia de jejum, insulina e HOMA-IR. Ejtahed *et al*. (2011 e 2012) avaliaram o efeito do consumo de iogurte contendo as cepas probióticas *L. acidophilus* e *B. lactis*, por período de 6 semanas, em indivíduos com excesso de peso e DM2, e verificaram melhora no estado antioxidante, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) (EJTAHED *et al*., 2012), CT e LDL-c (EJTAHED *et al*., 2011). Ivey *et al*. (2014) não encontraram melhora no controle glicêmico e RI em uma pesquisa com indivíduos com sobrepeso e obesidade que receberam iogurte probiótico+cápsula probiótica, iogurte probiótico+cápsula placebo, leite controle+cápsula probiótica ou leite controle+cápsula placebo contendo no mínimo $3{,}0 \times 10^9$ unidades formadoras de colônia (UFC) de *L. acidophilus* e *B. lactis* tanto na cápsula quanto no iogurte probiótico por 6 semanas.

Uma metanálise que objetivou avaliar os efeitos da administração de probióticos sobre o perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c e TG), concluiu que o uso destas bactérias pode ser benéficas na redução de CT e LDL-c de indivíduos com concentrações normais ou elevadas nestes elementos do perfil lipídico (GUO *et al*., 2011). Rerksuppaphol e Rerksuppaphol (2015) avaliaram o perfil lipídico de indivíduos hipercolesterolêmicos (CT $\geq$200mg/dL) que receberam cápsula contendo 10^9UFC de *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus acidophilus* ou placebo por período de 6 semanas, observaram que a intervenção com probiótico promoveu redução de CT, LDL-c e HDL-c.

Um trabalho desenvolvido por Sadrzadeh-Yeganeh *et al*. (2010) avaliou os efeitos do 300g/dia de iogurte contendo *L. acidophilus* e *B. lactis*, ou iogurte convencional ou sem qualquer produto fermentado por período de 6 semanas em

mulheres saudáveis e observou que a redução em CT e razão CT:HDL-c não foram provenientes do probiótico, e sim do iogurte. Não houve alteração em TG e LDL-c comparado ao GC. Outro trabalho randomizou indivíduos com excesso de peso em 4 grupos (iogurte probiótico+cápsula probiótica; iogurte probiótico+cápsula placebo; leite controle+cápsula probiótica; leite controle+cápsula placebo), contendo no mínimo $3{,}0x10^9$UFC de *L. acidophilus* e *B. lactis*. Foi observado que o probiótico não foi capaz de alterar a PA e nem o perfil lipídico após 6 semanas de intervenção (IVEY *et al*., 2015).

Dong *et al*. (2013) realizaram uma metanálise para avaliar os efeitos de leite fermentado probiótico sobre a PA, mostrando redução de 3mmHg na PAS e 1 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD). Eles concluíram que o uso de leite fermentado probióticos poderia reduzir a PA de indivíduos pré-hipertensos e hipertensos. Também Hariri *et al*. (2015) recrutaram pacientes com DM2 e forneceram 200mL de leite de soja por dia contendo ou não *Lactobacillus planetarium* A7 por 8 semanas e observaram redução significativa na PA.

O efeito benéfico dos probióticos sobre a obesidade e parâmetros associados às complicações desta parece ser dependente da cepa (Apêndice VIII, página 102; DRISSI *et al*., 2014; IVEY *et al*., 2015), entretanto ainda não se sabe todas as cepas e suas combinações adequadas para o tratamento e prevenção de ganho de peso corporal e de outras DCNT. Ademais, o tempo de intervenção nos estudos é divergente podendo variar de 3 a 24 semanas, sendo possível observar resultados benéficos com uso contínuo por 6 semana (GUO *et* al., 2011; IVEY *et* al., 2015; KADOOKA *et al*., 2013; RUAN *et al*., 2015).

3. Justificativa

A obesidade tem aumentado progressivamente, assumindo proporções mundiais alarmantes sendo considerada uma pandemia. Ela é fator de risco para outras DCNT como DM2, dislipidemias, DCV e câncer devido ao acúmulo excessivo de gordura em TA, especialmente a visceral, além de ser responsável por considerável número de morte de adultos em todo o mundo. As estratégias clínico-nutricionais que vigoram até o momento parecem não ser eficazes para controlar este importante problema de saúde pública, sendo necessário investir em estratégias adicionais.

Diversos trabalhos recentes vêm mostrando que a composição da microbiota parece exercer papel fundamental sobre o peso corporal e controle metabólico, contribuindo desta forma com o desenvolvimento da obesidade e comorbidades. Neste sentido, a modulação da microbiota surge como uma possibilidade terapêutica para o controle da doença e demais doenças associadas a ela.

Estudos conduzidos em humanos, relacionando probióticos à perda de peso, são escassos, especialmente os que utilizam a espécie *Bifidobacterium*, sendo necessário investigar os efeitos dos probióticos sobre o peso corporal e demais variáveis associadas à obesidade.

Visando propor estratégias de utilização de probiótico como coadjuvante no tratamento desta doença, se faz necessário avaliar por meio de ensaios clínicos randomizados controlados os efeitos de *Bifidobacterium* sobre o peso corporal e variáveis associadas com complicações da obesidade em indivíduos com obesidade.

4. Objetivos

4.1. Objetivo geral

Avaliar a influência da suplementação com probiótico *Bifidobacterium lactis* no peso e composição corporal, glicemia, lipemia e pressão arterial de mulheres com obesidade.

4.2. Objetivos específicos

- Avaliar se o probiótico *Bifidobacterium lactis* potencializa o efeito da dieta hipocalórica sobre a perda de peso corporal.
- Comparar a pressão arterial, a glicemia, o perfil lipídico e a composição corporal entre grupos, assim como a variação destas variáveis intragrupo.
- Avaliar os possíveis efeitos colaterais e alteração na consistência das fezes do grupo probiótico, em comparação com o grupo controle.

5. Considerações éticas, casuística e métodos

5.1. Considerações éticas

O presente estudo faz parte de um projeto mais amplo intitulado "Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas", cujo protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em 09/08/2014 sob o protocolo 101-14 (Anexo I, página 82).

Todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice I, página 88) antes de iniciarem a pesquisa, conforme estabelecido pela Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

5.2. Casuística

Foram avaliadas 21 mulheres adultas, em idade fértil entre 25-51 anos, com obesidade classe I ou II (IMC entre 30 e 39,9 kg/m²) e, de qualquer raça ou cor. Não foram elegíveis gestantes, lactantes, tabagistas, hepatopatas, cardiopatas, nefropatas, com distúrbios tireoidianos, câncer, doença inflamatória intestinal, que tenham sido submetidas à cirurgia bariátrica, que tenham perdido ou ganhado mais do que 3 kg nos últimos 3 meses, em uso de probiótico e/ou suplemento alimentar durante três meses antes ou durante o estudo, em uso crônico de medicamentos hipocolesterolemiantes, diuréticos, antiácidos, bloqueadores H2 ou inibidores de bomba de prótons, enzimas digestivas, anti depressivos e laxantes.

O recrutamento foi realizado por meio de divulgação da pesquisa na página do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), no qual as mulheres interessadas em participar preenchiam um formulário *on line* com o nome, contatos e dados para avaliação dos critérios de elegibilidade.

5.3. Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico duplo cego, paralelo, randomizado, placebo controlado (figura 2).

Foram agendadas reuniões com as mulheres interessadas em participar da pesquisa para esclarecimentos referentes à mesma, assinatura do TCLE e marcação do início da intervenção. Nesta ocasião elas receberam orientações gerais sobre a pesquisa, para preenchimento dos registros dietéticos de três dias, além de instruções para manterem a atividade física e evitarem o consumo de iogurtes e alimentos fermentados

durante a pesquisa. As voluntárias foram randomizadas para os grupos teste (GT) ou controle (GC) por bloco, totalizando 10 no GT e 11 no GC.

Em um segundo encontro foram aplicados questionários para coleta de dados gerais (Apêndice II, página 91), da prática de atividade física, escala Linkert de sintomas gastrointestinais, escala de Bristol de consistência de fezes, e conduzidas avaliações antropométrica, de composição corporal e laboratorial, além de checagem dos três registros dietéticos preenchidos pelas voluntárias antes do período de intervenção. Também foram entregues as cápsulas com probiótico ou placebo para as participantes, além do plano dietético hipocalórico. Semanalmente realizamos contatos telefônicos a fim de avaliar a adesão à intervenção, presença de intercorrências durante o estudo e esclarecimentos de quaisquer dúvidas que ainda existissem com relação à pesquisa. Também ocorreram encontros quinzenais presenciais para contagem de cápsulas restantes, a fim de avaliar a adesão ao tratamento, e entrega de mais suplementos. Todas as avaliações foram repetidas seguindo os mesmos protocolos realizados na primeira consulta após 60 dias de intervenção.

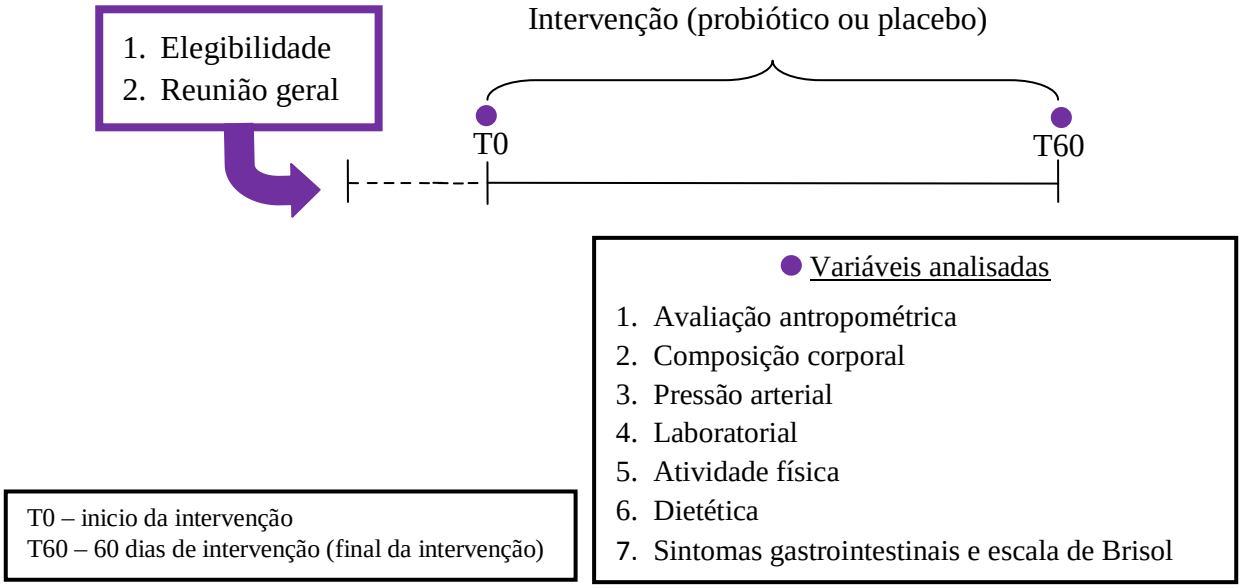


Figura 2. Esquema geral representativo do estudo.

5.3.1. Intervenção

As mulheres receberam as cápsulas para serem utilizadas diariamente durante o tratamento, sendo randomizadas para o GT contendo probiótico *B. lactis* ou GC. Para o GT (probiótico) foi utilizada a cepa de bactéria *Bifidobacterium lactis* UBBLa-70 na concentração de $1x10^9$ UFC (BRASIL, 2008). GC recebeu cápsula placebo contendo gelatina, sendo ambas as cápsulas de mesmo tamanho e do tipo gastro resistente. As voluntárias receberam orientação para consumirem as cápsulas sempre no mesmo horário, preferencialmente na parte da manhã.

Além das cápsulas, as voluntárias receberam um plano alimentar moderadamente hipocalórico que atendeu as recomendações para o tratamento dietético da obesidade (ABESO, 2009). A restrição calórica foi calculada utilizando a equação proposta pela Europen Society for Parenteral and Enterasl Nutrition (ESPEN), sendo utilizada a média proposta pela referência, que recomenda de 20 a 25 kcal/kg de peso atual/dia (23kcal/kg de peso atual/dia) (KREYMANN *et al*., 2006). A distribuição dos macronutrientes da dieta prescrita foi normoproteica, normolipídica e normoglicídica (WHO, 2003).

5.3.2. Avaliação da ingestão dietética e atividade física habituais

Os registros dietéticos de três dias não consecutivos (Anexo II, página 8) foram preenchidos em dois dias típicos, durante a semana, e um atípico, durante o fim de semana ou feriado, para análise do hábito alimentar das participantes do estudo. Estes registros foram preenchidos no momento basal e após 60 dias de intervenção (figura 1).

Os registros dietéticos entregues passaram por uma revisão pelas pesquisadoras acompanhando o *check list* (Apêndice IV, página 96), a fim de avaliar se as medidas caseiras estavam detalhadas; se houve omissão de algum alimento ou refeição; se foram incluídos alimentos de adição, como por exemplo, o açúcar e adoçante, entre outros; além de informações referentes à técnica empregada na preparação consumida; as características dos produtos industrializados ingeridos, como ligh, diet, zero, tradicional, integral, semi-desnatado ou desnatado; descrição de eventuais receitas incomuns ao *software* utilizado para análise dos dados (YOKOO *et al*., 2008).

O conteúdo calórico, macronutrientes (proteína, carboidrato, lipídios), ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), ácidos graxos saturados (AGS), colesterol e fibras foram analisados por meio do programa DietPro 5i Profissional® versão 5.7 (DIETPRO, 2008).

A atividade física das voluntárias antes e ao final do estudo foi avaliada a fim de verificar se esta foi mantida ao longo da pesquisa. Para tal avaliação utilizamos o questionário internacional de atividades físicas (IPAQ) na forma curta (Anexo III, página 84) (MATSUDO *et al.*, 2001). Os níveis de atividade são classificados da seguinte forma:

Muito ativo:

- Atividade vigorosa ≥ 5 dias na semana e ≥ 30 minutos por sessão ou;
- Atividade vigorosa ≥ 3 dias na semana e ≥ 20 minutos por sessão e atividade moderada ou caminhada ≥ 5 dias na semana e ≥ 30 minutos por sessão.

Ativo:

- Atividade vigorosa ≥ 3 dias na semana e ≥ 20 minutos por sessão ou,
- Atividade moderada ou caminhada ≥ 5 dias na semana e ≥ 30 minutos por sessão ou,
- Qualquer atividade somada (atividade vigorosa + atividade moderada + caminhada) ≥ 5 dias na semana e ≥ 150 minutos na semana.

Irregularmente ativo A:

- Realizou atividades (vigorosa + moderada + caminhada) com frequência de 5 dias ou duração de 150 minutos na semana.

Irregularmente ativo B:

- Quando não atinge a recomendação de frequência ou duração referida para irregularmente ativo A.

Sedentário:

- Quando não realizou atividade física por 10 minutos contínuos na semana (LIMA, 2011).

5.3.3. Avaliação dos sintomas gastrointestinais e da escala de Bristol

A avaliação da presença de sintomas, tais como: dor, desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência, ruídos estomacais ou intestinais, e a frequência em que eles ocorrem foi realizada por meio da escala Likert de cinco pontos que variam 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) (Anexo IV, página 85), para verificar se a intervenção pode alterar algum destes efeitos. A análise dos resultados foi feita por meio do escore, que consistiu no somatório total da pontuação

nos itens avaliados, podendo este variar de 0 a 20 pontos, do qual quanto mais próximo de 0 menor é a freqüência de sintomas gastrointestinais, e quanto mais próximo de 20 é maior (GUYNNET *et al*., 2009).

A escala de Bristol foi aplicada, visando avaliar se a intervenção alteraria a consistência das fezes, por meio de figuras de fezes com consistências variadas, no qual o indivíduo deveria aportar para aquela que se assemelhasse a consistência das fezes dele (Anexo V, página 86). Os resultados foram apresentados na forma de frequência e, a classificação do mesmo foi da seguinte forma: ressecado (1 e 2), normal (3 e 4) e mole (5, 6 e 7) (HEATON *et al*., 1992).

5.3.4. Avaliação antropométrica, da composição corporal e pressão arterial

Peso corporal, estatura, perímetro da cintura (PC), composição corporal e PA foram medidos e, o IMC calculado (Apêndice V, página 97, VI, página 99 e VII, página 100).

O peso corporal foi medido em uma balança plataforma eletrônica Filizola® modelo *Personal Line* 200 com capacidade de 200 kg e precisão de 50 g, e as voluntárias foram orientadas a vestirem roupas leves e estarem descalças. A estatura foi medida com a antropômetro portátil da marca Alturexata®, com o indivíduo descalço, com pés unidos, braços relaxados e cabeça no plano de Frankfurt (WHO, 1998; WHO, 1995) (Apêndice V, página 97).

O PC foi avaliado utilizando fita antropométrica inelástica e inextensiva da marca Sanny® no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A medida foi realizada em duplicata (WHO, 1988; WHO, 2000) (Apêndice V, página 97).

A avaliação da composição corporal foi realizada por meio da bioimpedância elétrica (BIA) multifrequência horizontal da marca Biodynamics® modelo *450*. Os resultados as BIA foram utilizados na equação de Segal *et al*. (1988) validada por Gray *et al*. (1989) para mulheres com obesidade, que considera a idade, peso corporal, altura e resistência. Durante a avaliação, as voluntárias foram orientadas a permanecerem deitada em decúbito dorsal, com membros estendidos, sem sapatos, meias, luvas ou objetos de metal. Para a realização desta avaliação as mulheres deveriam estar normohidratadas, em jejum, não ingerir líquidos uma hora antes da avaliação, não realizar exercícios físicos nas últimas 24 horas e urinar antes da avaliação (LUKASKI *et al*., 1985) (Apêndice VI, página 99).

A equação de Segal *et al*. (1988) estima a quantidade de massa livre de gordura (MLG) e a massa gorda corporal (MGC) é determinada pela subtração do peso corporal pela MLG encontrada.

MLG = [(0,00091186 x altura (cm)² - (0,01466 x resistência) + (0,29990 x peso corporal) - (0,07012 x idade) + 9,37938]

A PA foi mensurada para acompanhar e verificar se a intervenção com probiótico pode melhorar este parâmetro, seguindo protocolo para aferição da PA (Apêndice VII, página 100), baseado na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

5.3.5. Avaliação laboratorial

Todas as coletas de sangue foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ, por pessoal devidamente treinado no período da manhã, após jejum noturno de 12 horas. As análises efetuadas no LACFAR foram lipidograma (colesterol total, TG, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL), glicemia, insulina, HbA1c. O HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) e o HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment Beta*) foram calculados para avaliar a RI e função das células beta pancreáticas, respectivamente (MATTHEWS *et al*., 1985).

A glicemia (LOTT e TURNER, 1975) e a lipemia (TG, CT e HDL-c) foram analisados por método enzimático-colorimétrico por meio dos kits comerciais CELM® e KATAL® (RICHMOND, 1973, KOSTNER *et al*., 1979, MCGOWAN *et al*., 1983), e o VLDL-c e LDL-c calculados (FRIEDWALD *et al*., 1972). A insulina foi analisada pelo método de ELISA utilizando-se o *kit Human In*sulin ELISA (Gênese Produtos Diagnósticos) (LIDA *et al*., 2008). Os cálculos de HOMA-IR e HOMA-β foram efetuados por meio das equações abaixo.

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

$$\text{HOMA} - beta = \frac{\text{360 x insulina de jejum (}\mu\text{U/L)}}{\text{glicemia de jejum (mg/dL)} - 63}$$

Para classificação do HOMA-IR adotou-se o ponto de corte proposto por Geloneze *et al*. (2006) para brasileiros com síndrome metabólica, considerando com RI quando o índice > 2,71.

5.3.6. Análises estatísticas

As variáveis categóricas foram analisadas como freqüência de ocorrência. As variáveis quantitativas foram analisadas como média ± desvio padrão. A comparação entre grupos foi realizada por meio de teste Mann-Whitney e a avaliação do efeito da intervenção em cada grupo foi avaliada pelo teste Wilcoxon.

Para a realização das análises citadas acima foi utilizado o pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0 para Windows, considerando $p < 0,05$.

6. Resultados

Os resultados da presente dissertação serão apresentados a seguir na forma de manuscrito a ser submetido para a revista Obesity.

6.1. Manuscrito

Influência de *Bifidobacterium lactis* no peso e composição corporal, glicemia, lipemia e pressão arterial de mulheres obesas: um ensaio clínico, duplo cego, randomizado, paralelo, controlado

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

Filiações:

[1]Aluna do Programa de Pós-graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro

[2]Professora associada do Departamento de Nutrição e Dietética do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Correspondência: Louise Crovesy.

Telefone: +55 (21) 99831-4698.

Email: louisecrovesy@yahoo.com.br

Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho 373, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro - bloco J – 2º andar – Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ – Brasil.

CEP: 21941-590

Resumo

A obesidade é uma doença multifatorial, sendo de difícil controle, podendo ser causada por fatores genéticos, estilo de vida e, recentemente, vem sendo questionado o papel da composição da microbiota intestinal no desenvolvimento da doença. Os probióticos podem modular a população de bactérias intestinais e auxiliar na perda de peso corporal e melhora de alguns parâmetros metabólicos, podendo ser considerado um coadjuvante no controle da obesidade e comorbidades. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de probiótico *Bifidobacterium lactis* na perda de peso, glicemia, lipemia, pressão arterial e função intestinal de mulheres com obesidade. Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, controlado, randomizado, paralelo, no qual foram selecionadas 21 mulheres com obesidade classe I e II, que receberam cápsulas de *B. lactis* contendo 10^9UFC (grupo teste – GT) ou placebo (grupo controle – GC) associado à dieta hipocalórica por 60 dias. Foram avaliadas variáveis antropométricas, de composição corporal, laboratoriais, dietéticas, sintomas gastrointestinais e consistência das fezes. As mulheres apresentaram obesidade classe I, perímetro de cintura, percentual de gordura corporal e LDL-colesterol elevados, HDL-colesterol reduzido e resistência à insulina. No período basal, as variáveis antropométricas e laboratoriais não diferiram entre grupos. A ingestão dietética habitual diferiu apenas no consumo de fibra (p=0,018), que foi inferior em GT. Após os 60 dias de intervenção, houve redução dos triglicerídeos (p=0,020) em GT comparado com GC. As demais variáveis não diferiram entre grupos. Na avaliação intragrupo, comparando o final da intervenção com o período basal, GC apresentou redução de peso corporal (p=0,050) e IMC (p=0,041), GT apresentou redução no consumo calórico (p=0,003), ambos aumentaram o consumo de proteína (%) (GT p=0,050 e GC p=0,046), e GT apresentou redução de atividade física comparado ao tempo inicial e GC. O probiótico promoveu melhora do funcionamento intestinal. O uso diário de cápsula contendo *B. lactis* por 60 dias promoveu redução do consumo calórico, sem reflexo na perda de peso corporal, melhora da trigliceridemia e do funcionamento intestinal em mulheres com obesidade.

Palavras chaves: Obesidade, probiótico, *Bifidobacterium lactis*, perda de peso, composição corporal, lipemia, glicemia, pressão arterial, função intestinal.

Introdução

A obesidade é uma doença multifatorial de difícil controle que vem aumentando em todo o mundo, sendo por isso considerada um problema de saúde pública[1]. Ela é fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis, tais como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiopatias, doenças articulares, dislipidemia, alguns tipos de câncer[1] e tem sido relacionada com aumento dos custos na saúde para o Sistema Único de Saúde do Brasil[2].

Dentre a etiologia da obesidade podem ser citados fatores genéticos, ambientais, como o padrão alimentar e o sedentarismo[1]. Recentemente, a composição da microbiota tem mostrado relação com a promoção do ganho de peso[3,4]. Estudos mostram que indivíduos com excesso de peso apresentam desbalanço entre os filos *Firmicutes e Bacteroidetes*, com aumento do primeiro contra redução do segundo[5-6].

A microbiota alterada de indivíduos obesos promove o aumento da absorção de calorias extraída dos alimentos[4,7], devido à maior expressão de transportadores de nutrientes[8]; aumento de estoque em tecido adiposo[4], por meio do aumento de lipase lipoproteíca (LPL) pela supressão fator adipocitário induzido pelo jejum (Fiaf)[9]; alteração na regulação do apetite, reduzindo a saciedade por conta da diminuição da secreção de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP)-1 e peptídeo YY (PYY), e consequentemente o aumento do consumo de alimentos[4,10]. Além disso, pode auxiliar no processo de inflamação de baixo grau, que está associado ao desenvolvimento das comorbidades da obesidade, pelo aumento na permeabilidade intestinal que favorece a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) para o sangue[4].

Neste sentido, os probióticos, que são bactérias vivas capazes de melhorar o equilíbrio da microbiota produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo[11], poderiam promover redução de peso[12], melhora no controle glicêmico[13], perfil lipídico[13,14], pressão arterial (PA)[14], por meio da normalização da barreira intestinal, com consequente melhora da endotoxemia metabólica e inflamação de baixo grau[3], normalização da secreção de hormônios anorexígenos e redução de estoque de lipídios em tecido adiposo[10].

O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência de *Bifidobacterium lactis* sobre o peso corporal e parâmetros metabólicos de mulheres obesas.

Métodos

Casuística

Foram recrutadas, por meio de preenchimento de formulário *on line*, mulheres adultas, em idade fértil, com obesidade classe I ou II (IMC entre 30 e 39,9 kg/m²)[15] e, de qualquer raça ou cor, não sendo elegíveis gestantes, lactantes, tabagistas, que possuíssem diagnóstico prévio de alguma doença crônica, com exceção da obesidade, que tenham sido submetidas à cirurgia bariátrica, que tenham perdido ou ganhado mais do que 3 kg nos últimos 3 meses, em uso de probiótico e/ou suplemento alimentar durante três meses antes ou durante o estudo, em uso de medicamentos crônico e laxantes.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) em 09/08/2014 sob o protocolo 101-14. Todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre esclarecido antes da coleta dos dados. Esta pesquisa também foi registrada no *Clinical Trial* sob o número NCT02505854.

Desenho de estudo

Foi realizado ensaio clínico duplo cego, paralelo, randomizado, placebo controlado com dois grupos, sendo um teste (GT) (probiótico) e um controle (GC) (placebo), com duração de 60 dias.

Vinte e uma mulheres foram randomizadas entre os dois grupos por bloco, totalizando 10 no GT e 11 no GC. Após jejum de 12 horas, as voluntárias se apresentaram no laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) para coleta de sangue para as seguintes análises: lipemia, glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c).

Após esta etapa, as voluntárias foram encaminhadas para o Laboratório de Avaliação Nutricional (LANUTRI) da UFRJ para avaliação antropométrica, da composição corporal e PA, além do preenchimento de questionários (escala Linkert, Bristol e IPAQ) e entrega dos registros dietéticos preenchidos. Todas as variáveis foram repetidas após 60 dias.

Intervenção

GT recebeu cápsulas contendo $1x10^9$ unidades formadoras de colônia (UFC) de *Bifidobacterium lactis*[16], e GC recebeu cápsula contendo gelatina, sendo ambas as cápsulas de mesmo tamanho e do tipo gastro resistente. As voluntárias receberam orientação para consumirem as cápsulas sempre no mesmo horário, preferencialmente pela manhã. Além disso, elas receberam plano alimentar hipocalórico, seguindo as recomendações para o tratamento dietético da obesidade[1], calculada segundo a equação da Europen Society for Parenteral and Enterasl Nutrition (ESPEN), sendo utilizada a média proposta pela referência (23kcal/kg de peso atual/dia)[17].

Avaliação da ingestão dietética e atividade física habituais

As voluntárias preencheram registros dietéticos de três dias antes do início e durante a intervenção, detalhando o hábito alimentar de dois dias típicos (durante a semana) e um atípico (final de semana). Os registros foram analisados no software DietPro Profressional® versão 5.7. A avaliação da atividade física por meio do IPAQ[18] visou verificar se esta foi mantida ao longo da pesquisa.

Avaliação dos sintomas gastrointestinais e da escala de Bristol

Foram avaliados os sintomas gastrointestinais (dor, desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência, ruídos estomacais ou intestinais) e a frequência dos mesmos ao longo da pesquisa por meio da escala Linkert de cinco pontos: 0 (nunca), 1 ponto (até 2 vezes na semana), 2 pontos (3 ou 4 vezes na semana), 3 pontos (5 ou 6 vezes na semana) e 4 pontos (todos os dias da semana). Os resultados foram analisados por meio de escore que variou de 0 a 20 pontos, no qual os valores próximos a 0 indicam menor freqüência dos sintomas e, os próximos a 20 maior frequência[19]. A consistência das fezes foi avaliada por meio da escala de Bristol, e os resultados apresentados na forma de frequência, sendo classificado em ressecado (1 e 2), normal (3 e 4) e mole (5, 6 e 7)[20].

Avaliação antropométrica, da composição corporal e da pressão arterial

O peso corporal foi medido em balança plataforma eletrônica Filizola® modelo *Personal Line* 200 com capacidade de 200 kg e precisão de 50 g, e as voluntárias estavam com roupas leves e descalças. A estatura foi medida com a antropômetro portátil da marca Alturexata®, com o indivíduo descalço, com pés juntos e cabeça no

plano de Frankfurt[21]. Estes parâmetros foram usados para calcular o índice de massa corporal (peso/altura²)[15]. O perímetro de cintura (PC) foi avaliado utilizando fita antropométrica inelástica e inextensiva da marca Sanny® no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca[15,21]. A pressão arterial (PA) foi medida com o aparelho digital da marca OMRON (Modelo HEM-742INT) seguindo protocolo[22]. A avaliação da composição corporal foi conduzida por meio do aparelho de bioimpedância elétrica (BIA) multifrequência horizontal da marca *Biodynamics*® modelo 450 por meio de protocolo específico[23], e os resultados encontrados foram utilizados na equação de Segal *et al*[24] para obter a massa livre de gordura, e por diferença entre esta e o peso corporal, obteve-se a massa gorda corporal.

$$MLG = [(0{,}00091186 \times altura(cm)^2 - (0{,}01466 \times resistência) + (0{,}29990 \times peso\ corporal) - (0{,}07012 \times idade) + 9{,}37938]$$

Avaliação laboratorial

As coletas de sangue foram realizadas no LACFAR após jejum noturno de 12 horas. A glicemia[25] e a lipemia (triglicerídeos, colesterol total e HDL-colesterol) foram analisados por método enzimático-colorimétrico por meio dos kits comerciais CELM® e KATAL®[26-28], e o VLDL-colesterol e LDL-colesterol calculados[29]. A insulina foi analisada pelo método de ELISA utilizando-se o *kit Human Insulin* ELISA (Gênese Produtos Diagnósticos)[30], e o HOMA-IR e HOMA-β foram calculados utilizando a glicemia e a insulina[31]. Foi considerado RI quando o HOMA-RI >2,71[32].

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

$$\text{HOMA} - beta = \frac{\text{360 x insulina de jejum (µU/L)}}{\text{glicemia de jejum (mg/dL)} - 63}$$

Análises estatísticas

As variáveis quantitativas foram analisadas como média±desvio padrão. As variáveis categóricas foram analisadas como freqüência de ocorrência. A comparação entre grupos foi realizada por meio do teste Mann-Whitney, e a comparação entre os dados basais e finais foram realizados por Wilcoxon, utilizando o pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0, considerando $p \leq 0{,}05$.

Resultado

Do total (n=2696) de voluntárias interessadas em participar da pesquisa apenas 177 atenderam aos critérios de elegibilidade e 51 voluntárias inciaram o estudo. Destas, 21 concluíram (10 no GT e 11 no GC) todas as etapas do estudo, tendo seus resultados analisados. A figura 3 apresenta o fluxograma de indivíduos que se candidataram à pesquisa, os que foram elegíveis e não elegíveis, os motivos da não inclusão e exclusão ao longo do recrutamento e da pesquisa.

As mulheres que concluíram o presente estudo apresentaram idade de 34,18±8,70 e 31,45±6,18 anos, em GT e GC respectivamente, e estavam com obesidade classe I (IMC entre 30 e 34,9kg/m²), com elevado risco de complicações metabólicas avaliado pelo PC[15] e percentual de gordura corporal elevado[33]. As voluntárias apresentaram concentrações reduzidas para HDL-colesterol e aumentadas de LDL-colesterol[34] e HOMA-IR[32]. Os parâmetros analisados não diferiram estatísticamente entre os grupos (**Tabela 1**).

Não houve diferença significativa entre GT e GC em antropometria, composição corporal e PA. As voluntárias de GT apresentaram aumento na água corporal total quando comparados com os dados basais, sendo a média no tempo inicial e final de 36,27±3,31 e 37,04±3,39 (p=0,032), respectivamente; enquanto GC mostrou redução de peso corporal e IMC, sendo a média de peso corporal no tempo inicial e final de 88,72±14,24 e 87,36±14,97 (p=0,050), respectivamente, e do IMC 33,78±3,07 e 33,25±3,39 (p=0,041), respectivamente (**Tabelas 2**).

Os parâmetros laboratoriais analisados não apresentaram diferença estatística intra e entre grupos, com exceção do triglicerídeo, que reduziu em GT comparando os diferentes tempos, apresentando média de 142,50±40,77 e 111,20+33,41 (p=0,022), nos períodos basal e final, respectivamente. A variação do triglicerídeo durante a intervenção foi maior em GT (-31,30±37,91), comparado com GC (3,45±32,78) (p=0,20) (**Tabelas 3**).

A ingestão dietética das voluntárias tanto de GT quanto de GC foi hipocalórica[17], normoprotéica, normolipídica e normoglicídica[35] e adequada em colesterol, ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) e ácidos graxos saturados (AGS)[36] e abaixo do recomendado em fibras[35]. Dos parâmetros analisados apenas a fibra diferiu entre os grupos no momento basal, havendo menor ingestão em GT. A dieta manteve-se hipocalórica[17], normoprotéica, normolipídica e normoglicídica[35], e inadequada em fibras. Ambos os grupos

apresentaram aumento no consumo de proteína (% do valor energético total (VET)) e, GT reduziu consumo calórico em relação aos dados basais, entretanto ambos os grupos apresentaram variação em calorias semelhante, sendo as médias de -267,77±454,76 e -251,79±681,59 em GT e GC, respectivamente (**Tabela 4**).

Com relação à atividade física antes da intervenção, em GT 40% (n=4) eram muito ativas, 40% (n=4) ativas e 20% (n=2) irregularmente ativa A, e em GC 27,27% (n=3) eram muito ativas, 45,46% (n=5) ativas e 27,27% (n=3) irregularmente ativa A. Após a intervenção em GT 40% (n=4) eram muito ativas, 20% (n=2) ativas, 10% (n=1) irregularmente ativa A e 30% (n=3) irregularmente ativa B, mostrando que ao longo do estudo houve redução na atividade física por algumas voluntárias com redução nas ativas e surgimento de mulheres irregularmente ativas B. Em GC 36,36% (n=4) eram muito ativas, 45,46% (n=5) ativas e 18,18% (n=2) irregularmente ativa A, mantendo-se semelhante ao período basal.

O hábito intestinal regular em GT foi relatado por 30% (n=3) das mulheres como diário e 81,81% (n=9) em GC. Após o início da intervenção 100% (n=10) das voluntárias de GT e 81,81% (n=9) de GC apresentaram hábito intestinal diário, mostrando melhora no funcionamento intestinal das mulheres que consumiram 10^9UCF de *Bifidobacterium lactis*.

A adesão ao tratamento foi calculada a partir do percentual de cápsulas que as voluntárias tomaram durante o período de intervenção (60 dias). GT ingeriu 89,29±6,91% e GC 91,69±7,89%, sendo considerada como boa adesão.

Com relação aos sintomas gastrointestinais, não se observou alterações durante o estudo, em ambos os grupos, sendo a média de escore do GT 3,90±1,79 e 4,00±4,08 (p=0,379), no período basal e após intervenção respectivamente, enquanto GC apresentou 4,18±3,87 e 4,18±4,19 (p=0,905) no período basal e após intervenção, respectivamente. Também não houve diferença entre os grupos no período basal (p=0,973) e após intervenção (p=0,918). As médias de escore nos grupos em ambos os momentos representam baixa frequencia de sintomas, pois estes valores se encontram mais próximos do 0.

A consistência das fezes das voluntárias de GT no período basal foi de 40% (n=4) consistência ressecada, 50% (n=5) normal e 10% (n=1) mole, enquanto que em GC 27,3% (n=3) relataram ser ressecada, 45,5% (n=5) normal e 27,3% (n=3) mole. Após intervenção, em GT 30% (n=3) relatavam fezes ressecadas, 60% (n=6) normal e 10% (n=1) mole, e em GC 54,5% (n=6) normal e 45,5% (n=5) mole. GT manteve o

padrão de consistência das fezes semelhante ao tempo basal e GC apresentou aumento na consistência mole, comparando o final da intervenção com o período basal.

Discussão

O presente estudo foi o primeiro que avaliou os efeitos do consumo diário de cápsula contendo 10^9UFC de *Bifidobacterium lactis* isolado sobre o peso corporal e parâmetros metabólicos, tais como glicemia, lipemia e PA, de mulheres adultas obesas. Os resultados encontrados mostram que o probiótico parece exercer efeitos positivos sobre os valores sanguíneos de triglicerídeo, porém não foi capaz de auxiliar na perda de peso e alterar os demais parâmetros metabólicos analisados.

Bomhof *et al*[37] não observaram alteração significativa sobre o peso e composição corporal ao utilizar 10^{10}UFC de *B. lactis* Bb12 por 8 semanas, período de duração semelhante ao do presente estudo, em ratos induzidos à obesidade por meio de dieta hiperlipídica. Um estudo com indivíduos com síndrome metabólica não observou alteração no peso, IMC e PC ao administrar 3 frascos de Yakult® light contendo em cada um 10^8UFC de *L. casei* Shirota por período de 3 meses[38]. Uma recente metanálise que avaliou o efeito de diferentes cepas probióticas sobre o peso corporal e IMC, concluiu que este não exerce efeito sobre ambos os parâmetros avaliados[39].

Por outro lado, alguns estudos mostram efeitos positivos do probiótico na promoção da perda de peso corporal. Sanchez *et al*[40] associaram restrição calórica de 500kcal a cápsula contendo $1{,}62 \times 10^8$UFC de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC13724 ou placebo em uma primeira fase, seguida por segunda fase de plano alimentar de manutenção de peso, com duração de 12 semanas cada. Observou-se redução de peso corporal e massa gorda em ambas as fases em GT comparado ao controle. Outro estudo avaliou o efeito do leite fermentado contendo 10^6 ou 10^7UFC de *L. gasseri* SBT2055 por 12 semanas e observou redução de PC e perímetro de quadril, massa gorda e IMC nos GT comparados ao controle[41].

Esta contradição nos trabalhos pode ser devido às diferentes cepas, e suas combinações, doses utilizadas e duração da intervenção[39]. As várias cepas de probióticos parecem exercer efeitos diferentes sobre o peso corporal, tendo algumas delas sido associadas com o ganho e outras com a perda de peso corporal. O efeito sobre o peso corporal se deve a influência que as bactérias exercem sobre o metabolismo do hospedeiro, que parece ser cepa dependente. As cepas associadas ao ganho de peso

parecem estar adaptadas à dieta rica em sacarose, pois são capazes de quebrar a mesma, gerando frutose e glicose, que serão absorvidas pelo hospedeiro[42].

No presente estudo, GT apresentou redução significativa do consumo calórico, o que não foi observado em GC, porém a redução calórica quantitativa foi semelhante em ambos os grupos. No entanto, GC apresentou redução de peso corporal e IMC, quando foi conduzida a comparação intragrupo. A manutenção do peso corporal em GT pode ter sido influenciada pela redução da atividade física neste grupo. As voluntárias foram orientadas a manter suas atividades físicas habituais, entretanto algumas tiveram que reduzir a mesma por recomendação médica. Sabe-se que para o controle da obesidade a associação da restrição calórica com a atividade física tem sido indicada, com a finalidade de promover balanço energético negativo e perda de peso corporal[1].

Um estudo objetivou avaliar os efeitos do comportamento e estilo de vida sobre a obesidade e o sucesso na perda e controle de peso corporal em adultos que haviam perdido 10% do peso corporal por conta própria. Foi observada que a associação da dieta e da atividade física é a melhor estratégia para perda e controle de peso corporal[43]. Andreou, Philippou e Papandreou[44] avaliaram o efeito de dieta hipocalórica associada ou não ao exercício físico em indivíduos com excesso de peso por 18 semanas, e acompanharam estes indivíduos por 18 semanas após o término da intervenção. Eles observaram que a associação da dieta hipocalórica com exercício física é capaz de reduzir o peso croporal e manter esta redução após o término da intervenção. Parece que a duração, quantidade e intensidade da atividade física realizada são importantes na determinação da perda de peso[45].

O presente trabalho não mostrou alteração nos parâmetros laboratoriais, com exceção do triglicerídeo, que reduziu em GT. Ivey *et al*[46] não encontraram melhora no controle glicêmico e resistência à insulina (RI) em um estudo com indivíduos com sobrepeso e obesidade que receberam iogurte probiótico+cápsula probiótica, iogurte probiótico+cápsula placebo, leite controle+cápsula probiótica ou leite controle+cápsula placebo contendo no mínimo $3{,}0 \times 10^9$UFC de *L. acidophilus* La5 e *B.lactis* Bb12 tanto na cápsula quanto no iogurte probiótico por 6 semanas. Entretanto, existem alguns estudos publicados que apresentaram resultados benéficos sobre a RI e controle glicêmico, tendo resultados divergentes aos encontrados no nosso estudo. Estas controvérsias encontradas podem ser justificadas pela população destes estudos possuirem DM2 ou intolerância a glicose[47,48].

Sadrzadeh-Yeganeh *et al*[49] avaliaram os efeitos do 300g/dia de iogurte contendo *L. acidophilus* La5 e *B. lactis* Bb12, comparado com outro grupo que recebeu iogurte convencional sem qualquer produto fermentado por um período de 6 semanas em mulheres saudáveis. Observaram que a redução em colesterol total e razão colesterol total:HDL-colesterol não foram provenientes do probiótico, e sim do iogurte fermentado. Não houve alteração em triglicerídeo e LDL-colesterol comparado ao grupo controle.

Outro estudo randomizou indivíduos com excesso de peso em 4 grupos (iogurte probiótico+cápsula probiótica; iogurte probiótico+cápsula placebo; leite controle+cápsula probiótica; leite controle+cápsula placebo), e tanto as cápsulas quanto os iogurtes probióticos continham no mínimo $3{,}0 \times 10^{9}$UFC de *L. acidophilus* La5 e *B.lactis* Bb12. Foi observado que o probiótico não foi capaz de alterar a PA e o perfil lipídico após 6 semanas de intervenção[14].

Alguns ensaios clínicos que objetivaram avaliar o efeito de probiótico sobre o perfil lipídico encontraram efeitos hipocolesterolemiantes. Este efeito benéfico do probiótico pode ser justificado pela hipercolesterolemia encontrada nos voluntários[50,51]. Estudos que mostraram efeitos hipotensores incluíram indivíduos com alteração na PA[52,53], e o veículo de administração do probiótico nestes estudos foi o leite fermentado, que parece exercer efeitos benéficos sobre a saúde independente da presença de probiótico[49]. As divergências encontradas nos resultados podem ser devido à população estudada, uma vez que o presente estudo incluiu mulheres normocolesterolêmicas e normotensas. Além disso, os efeitos sobre a lipemia e PA parecem ser dependentes da cepa utilizada[14].

Um estudo que objetivou avaliar os efeitos do consumo diário de um pó contendo 5×10^{9}UFC de *L. plantarum* HY7601 e *L. curvatus* KY1032 em indivíduos hipercolesterolêmicos mostrou redução do triglicerídeo no grupo teste após 12 semanas[54]. Estudo com indivíduos saudáveis que receberam cápsulas contendo 10^{10}UFC de *L. casei* W8 ou placebo por um período de 4 semanas observou redução de triglicerídeos[55]. Os probióticos parecem reduzir a trigliceridemia por meio da influência no metabolismo lipídico do hospedeiro, levando a diminuição da absorção de triacilglicerol e da síntese de VLDL-colesterol por meio da redução transporte de quilomicrons para o fígado associadas à redução de ácidos graxos livres[56]. Além disso, é capaz de suprimir a lipogênese e ativar β-oxidação por conta do aumento da expressão hepática de receptores ativados por proliferador de peroxissoma alfa[57]que em conjunto

com o aumento da expressão do receptor de farnesoid X promovem a hiperregulação de apolipoproteína A5 (ApoA-V), que está associada ao TG[58].

O presente estudo também verificou melhora no hábito intestinal regular nas mulheres que consumiram o probiótico. Koebnick *et al*[59] observaram resultado semelhante com aumento da frequência de evacuação, em mulheres que consumiram 100g de iogurte contendo $1,25x10^{10}$UFC de *B. lactis* DN-1739010 por 2 semanas. Outro estudo com indivíduos com constipação crônica que consumiram 65mL de bebida contendo $6,5X10^{9}$UFC de *L. casei Shirota* por 4 semanas verificou-se aumento na frequência de evacuação. A melhora na constipação, pode ser resultado do aumento do peso e volume das fezes, concentração de ácidos graxos de cadeia curta, redução da resposta ao estímulo químico da musculatura do ceco e metabolização dos sais biliares[60].

Dentre as limitações do presente estudo podem ser citados o número reduzido de mulheres que concluíam a intervenção, no entanto, vale salientar que a amostra foi o mais homogênea possível, com a inclusão de apenas mulheres em idade fértil, uma vez que há diferenças metabólicas nos diferentes sexos e entre as pré e pós menopausadas, com determinada faixa de IMC (obesidades grau I e II), sem comorbidades. Além disso, foi realizada randomização em blocos. Outra limitação foi a inclusão de somente mulheres com obesidade embora metabolicamente saudáveis, o que dificulta a visualização de alterações significativas nas variáveis metabólicas.

O uso de cápsula contendo 10^{9}UFC de *B. lactis* por um período de 60 dias reduziu o triglicerídeo sem promover alteração na glicemia, demais parâmetros lipêmicos, PA e peso corporal, além de reduzir o consumo calórico em mulheres adultas com obesidade classe I. O uso de probiótico melhorou o funcionamento intestinal. São necessários mais estudos, a fim de avaliar quais as cepas probióticas e tempo de intervenção seriam mais indicadas na melhora dos parâmetros antropométricos, laboratoriais e PA.

Referências bibliográficas

1- World Health Organization (WHO). Fact sheet: obesity and overweight, n. 311, 2015. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html. Acesso em 3 jun. 2015.

2- Oliveira ML. Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil. 2013. 109f. Tese (Doutorado em Nutrição Humana) – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

3- Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes – prospects and perspectives. Diabetes Metab Res Rev. 2013;29(2):103-112.

4- Cardinelli CS, Sala PC, Alves CC, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature. Obes Surg. 2015;25(2): 346-353.

5- Amyot J, Semanche M, Ferdaoussi M, Fontés G, Poitout V. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of langerhans via toll-like receptor-4 and NF-kB signalling. PLoS One. 2012;7(4):e36200.

6- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières, J Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;6(7):1761-1772.

7- Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, Kradoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr. 2011;94(1):58-65.

8- Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, Di Baise JK. Effects of gut microbies on nutrient absorption and energy regulation. Nutr Clin Prac. 2012; 27(2):201-214.

9- Bäckhed F, Ding H Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Smenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environment factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA.2004;101(44):15718-15723.

10- Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. Mediators Inflamm. 2013;2013:986734.

11- Brasil. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002. Aprova o regulamento técnico de substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedades funcional e/ou de saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, 9 jan. 2002. Disponivél em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1c77370047457bcc8888dc3fbc4c6735/RDC_02_2002.pdf?MOD=AJPERES Acesso em 3 setembro de 2015.

12- Da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. Nutr Hosp. 2013;28(4):1039-1348.

13- Aggaewal J, Swami G, Kumar M. Probiotics and their effects on metabolic diseases: an update. J Clin Diagn Res. 2013;7(1):173-177.

14- Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojceski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomized controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25(1):46-51.

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

16- Brasil. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos: IX – Lista de alegações de propriedade funcional aprovadas. Atualizado em jul. 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm Acesso em 3 setembro 2015.

17- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, Van Den Berghe G, Wernerman J. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2006;25(2)210-223.

18- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validação e reprodutibilidade no Brasil. Rev Bras Ativ Fis Saúde. 2001; 6(2): 5-18.

19- Guynnet D, Schlumberger A, Mhamdi L, Jakob S, Chassany O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptons in women reporting minor digestive symptoms: a randomized, double-blind, parallel, controlled study. Br J Nutr. 2009;102(11):1654-1662.

20- Heaton KW, Radvan J, Cripps H.; Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. Gut. 1992;33(6):818-824.

21- World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series, n.854, Geneva, 1995.

22- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol, 2010;95(supl.1):1-51.

23- Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin Nutr. 1985;41(4):810-817.

24- Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass stimulation by biolectrial impedance analysis: a four-site cross-validation study. Am J Clin Nutr. 1988;47(1):7-14.

25- Lott JA, Turner K. Evaluation of trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. Clin Chem. 1975;21(12):1754-1760.

26- Richmond W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from Nocardia sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. Clin Chem. 1973;19(12):1350-1356.

27- Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Quinci GB. Determination of high-density lipoproteins: screening methods compared. Clin Chem. 1979;25(6):939-942.

28- Mcgowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. A peroxidase coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin Chem. 1983;29(3):538-542.

29- Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(19):499-502.

30- Lida T, Kishimoto Y, Yoshikawa Y, Hayashi N, Okuma K, Tohi M, Yagi K, Matsuo T, IZUMORI K. Acute d-psicose administration decreases the glycemic responses to an oral matodextrin tolerance test in normal adults. J Nutr Sc Vitam. 2008;54(6):511-514.

31- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski BA, Naylor, BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabet. 1985;28(7):412-419.

32- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermatice MN. The threshold value for insulin resitance (HOMA-IR) in na admixture population. IR in Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract. 2006;72(2):219-220.

33- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.

34- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, dos Santos JE, Santos, RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diament J, Guimarães A, Forti na, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF, Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):1-22.

35- World Health Organization (WHO). Nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series, n.916, Geneva, 2003, p.149.

36- Santos RD, Gargliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2013; 100(supl.3):1-40.

37- Bomhof MR, Saha DC, Reid DT, Paul HA, Reimer RA. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. Obesity. 2014;22(3):763-771.

38- Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, Stauber R, Sourij H, Oettl K, Stadlbauer V. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. Eur J Clin Nutr. 2012;66(10):1110-1115.

39- Park S, Bae JH. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. Nutr Res. 2015;35(7):566-575.

40- Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, Ngom-Bru C, Berger B, Philippe L, Ammon-Zuffrey C, Leone P, Chevrier G, St-Amand E, Marette A, Doré J, Tremblay A. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC13724 supplementation o weight loss and maintenance in obese men and women. Br J Nutr. 2014;111(8):1507-1519.

41- Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, Ikuyama K, Kagoshima M, Tsuchida. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomized controlled trail. Br J Nutr. 2013;110(9):1696-1703.

42- Drissi F, Merhej V, Angelakis E, El Kaoutari A, Carrière F, Henrissat B, Raoult D. Comparative genomics analysis of *Lcatobacillus* species associated with weight gain or weight protection. Nutr Diabetes. 2014;4(2):e109.

43- Fuglestad PT, Jeffery RW, Sherwood NE. Lifestyle patters associated with diet, physical activity, body mass index and amount of recent weight loss in a sample of successful weight losers. Int J Behav Nutr Phys Act. 2012; 9:79.

44- Andreou E, Philippou C, Papandreou D. Effects of an intervention and maintenance weight loss diet with and without exercise on anthropometric indices in overweight and obese healthy women. Ann Nutr Metab. 2011; 59(2-4):187-192.

45- Jakicic JM, Tate DF, Lang W, Davis KK, Polzien K, Neiberg RH, Rickman AD, Erickson K. Objective physical activity and weight loss in adults; the step-up randomized clinical trial. Obesity. 2014;22(11):2284-2292.

46- Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Lewis JR, Thompson PL, Prince RL. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2014;68(4):447-452.

47- Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Akbarian-Moghari A, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. Nutrition. 2012;28(5):539-543.

48- Yan Q, Li X, Feng B. The efficacy and safety of probiotics intervention in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled Trial of Probiotic Prevention Diabetes Programme (PPDP). BMC Endocr Disord. 2015;15(1):74.

49- Sadrzadeh-Yedaneh H, Elmadfa I, Djazayery A, Jalli M, Heshmat R, Chamary M. The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. Br J Nutr. 2010;103(12):1778-1783.

50- Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi Majd H, Tahbaz F. Cholesterol lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. Ann Nutr Metab. 2009;54(1):22-27.

51- Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. A randomized double-blind controlled trial of *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum versus* placebo in patients with hypercholesterolemia. J Clin Diagn Res. 2015;9(3):KC01-4.

52- Dong JY, Szeto IM, Makinen K, Gao Q, Wang J, Qin LQ, Zhao Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Nutr. 2013;110(7):1188-1194.

53- Hariri M, Salehi R, Feizi A, Mirlohi M, Kamali S, Ghiasvand R. The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in

patients with type II diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. ARYA Atheroscler. 2015;11(suppl.1):74-80.

54- Ahn HY, Kim M, Ahn YT, Sim JH, Choi ID, Lee SH, Lee JH. The triglyceride-lowering effect of supplementation with dual probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032: reduction of fasting plasma lysophosphatidylcholines in nondiabetic and hypertriglyceridemic subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25(8):724-733.

55- Bjerg AT, Kristensen M, Ritz C, Stark KD, Holst JJ, Leser TD, Wellejus A, Astrup A. Four weeks supplementation with *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei L. casei* W8® shows modest effect on triacylglycerol in young healthy adults. Benef Microbes. 2015;6(1):29-39.

56- Hamad EM, Sato M, Uzu K, Yoshida T, Higashi S, Kawakami H, Kadooka Y, Matsuyama H, Abd El-Gawad IA, Imaizumi K. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. Br J Nutr. 2009;101(5):716-724.

57- Park DY, Ahn YT, Huh CS, McGregor RA, Choi MS. Dual probiotic strains suppress high fructose-induced metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2013;19(2):274-283.

58- Choi ID, Kim SH, Jeong JW, Lee DE, Huh CS, Hong SS, Sim JH, Ahn YT. Triglyceride-lowering effect of two probiotics, *Lactobacillus plantarum* KY1032 and *Lactobacillus curvatus* HY7601, in a rat model of high-fat diet-induced hypertriglyceridemia. J Microbiol Biotechnol. 2015. DOI: 10.4014/jmb.1512.12018.

59- Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. Can J Gastroenterol. 2003;17(11):655-659.

60- Yang YX, He M, Hu G, Wei J, Pages P, Yang XH, Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. World J Gastroenterol. 2008; 14(40):6237-6243.

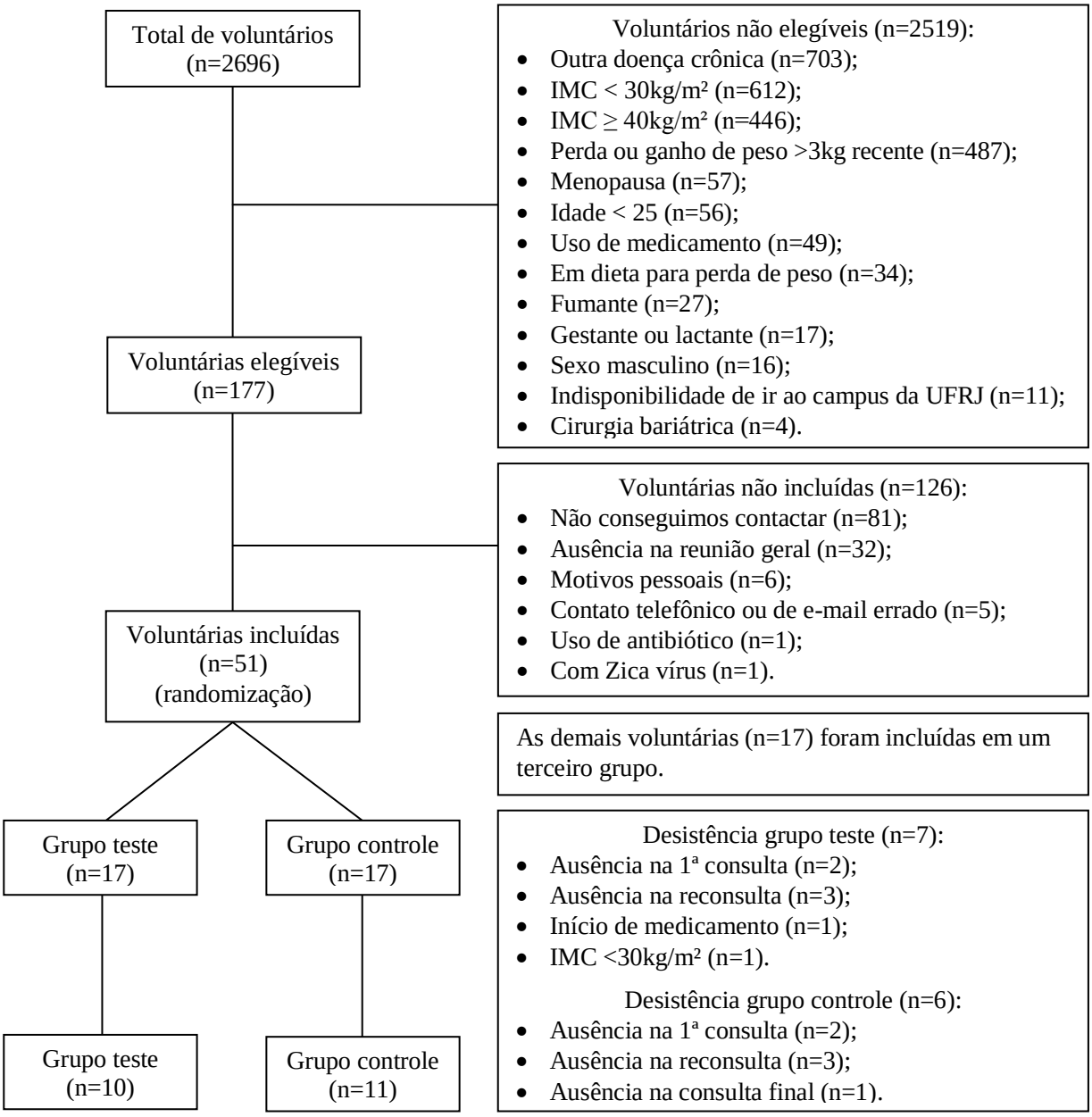


Figura 3. Fluxograma de seleção de voluntários para o estudo.

Tabela 1: Caracterização da população

Variáveis	GT (n=10)	GC (n=11)	*p*-valor*
Idade (anos)	34,30±8,99	31,45±6,18	0,512
IMC (kg/m²)	33,51±2,44	33,78±3,07	1,000
PC (cm)	99,28±6,11	94,53±10,74	0,251
MLG (kg)	48,39±5,13	49,75±6,73	0,605
MGC (%)	44,72±2,01	43,69±2,21	0,426
PAS (mmHg)	116,80±15,45	118,54±11,59	0,512
PAD (mmHg)	81,40±7,96	79,91±7,99	0,387
CT (mg/dL)	190,80±32,57	186,63±29,67	0,809
LDL–c (mg/dL)	120,50±38,65	116,82±20,55	0,973
HDL-c (mg/dL)	47,80±8,56	47,18±12,55	0,468
TG (mg/dL)	142,50±40,77	113,18±34,68	0,152
HOMA-IR	3,56±1,35	3,37±1,21	0,973

GT: grupo teste; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; MLG: massa livre de gordura; MGC: massa gorda corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; LDL-c: LDL colesterol; HDL-c: HDL colesterol; TG: triglicerídeo; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*. Os valores são representados em média ± desvio padrão * Diferenças entre grupos avaliadas por *Mann-Whitney*, a 5% de probabilidade.

Tabela 2. Comparação de variáveis antropométricas, composição corporal e pressão arterial entre grupos no período basal e após a intervenção, e variações por grupo.

	GT (n=10)	Δ	GC (n=11)	Δ	*p*-valor**
Peso basal (kg)	87,67±10,39	-0,58±2,19	88,72±14,24	-1,35±2,05	0,918
Peso final (kg)	87,09±11,02		87,36±14,97		0,973
p*-valor	0,386		0,050		0,512#
IMC (kg/m^2) basal	33,51±2,44	-0,23±0,86	33,78±3,07	-0,54±0,75	1,000
IMC (kg/m^2) final	33,26±2,49		33,25±3,39		0,705
p*-valor	0,308		0,041		0,512#
PC (cm) basal	99,28±6,11	-0,73±2,27	94,53±10,74	-1,83±4,38	0,251
PC (cm) final	98,55±7,78		92,70±12,11		0,132
p*-valor	0,386		0,155		0,426#
MLG (kg) basal	48,39±5,13	0,16±0,76	49,75±6,73	-0,44±0,86	0,605
MLG (kg) final	48,55±5,30		49,31±7,00		0,809
p*-valor	0,386		0,155		0,197#
MLG (%) basal	55,28±2,01	0,58±0,85	56,31±2,21	0,42±0,69	0,426
MLG (%) final	55,86±1,98		56,73±2,50		0,468
p*-valor	0,074		0,075		0,654#
MGC (kg) basal	39,28±5,77	-0,74±1,62	38,97±7,76	-0,92±1,39	0,863
MGC (kg) final	38,54±6,13		38,05±8,23		0,809
p*-valor	0,203		0,062		0,756#
MGC (%) basal	44,72±2,01	-0,58±0,85	43,69±2,21	-0,42±0,69	0,426
MGC (%) final	44,14±1,98		43,27±2,50		0,468
p*-valor	0,074		0,075		0,654#
ACT (L) basal	36,27±3,31	0,77±0,92	37,38±3,55	0,92±4,22	0,387
ACT (L) final	37,04±3,39		38,30±4,98		0,468
p-valor*	0,032		0,929		0,114#
PAS (mmHg) basal	116,80±15,45	2,20±12,48	118,54±11,59	-3,36±10,21	0,512
PAS (mmHg) final	119,00±14,81		115,18±13,19		0,973
p-valor*	0,858		0,327		0,605#
PAD (mmHg) basal	81,40±7,96	-0,51±6,56	79,91±7,99	-3,91±7,84	0,387
PAD (mmHg) final	81,00±6,23		76,00±7,50		0,132
p-valor*	0,798		0,181		0,387#

GT: grupo teste; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; MLG: massa livre de gordura; MGC: massa gorda corporal; ACT: água corporal total; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Δ: delta (valor inicial - valor final).
Os valores são representados em média ± desvio padrão ** Diferenças entre grupo avaliadas pelo teste *Mann-Whitney*, a 5% de probabilidade. * Comparação intragrupo (após intervenção e período basal) pelo teste *Wilcoxon*. #Comparação da diferença das variáveis (Δ) calculada com os dados finais e basais.

Tabela 3. Comparação de variáveis laboratoriais entre grupos no período basal e após a intervenção, e variações por grupo.

	GT (n=10)	Δ	GC (n=11)	Δ	*p*-valor**
CT (mg/dL) basal	190,80±32,57	-2,90±25,63	186,64±29,67	-2,27±15,44	0,809
CT (mg/dL) final	187,90±39,82		184,36±22,84		0,605
p*-valor	0,799		0,646		0,918#
LDL-c (mg/dL) basal	120,50±38,65	-2,90±21,17	116,82±20,55	-1,54±11,74	0,973
LDL-c (mg/dL) final	117,60±36,22		115,27±19,23		0,512
p*-valor	0,683		0,625		0,973#
HDL-c (mg/dL) basal	47,80±8,56	0,10±4,48	47,18±12,55	-0,54	0,468
HDL-c (mg/dL) final	47,90±9,95		46,64±10,71		0,645
p*-valor	0,833		0,574		0,705#
VLDL-c (mg/dL) basal	28,50±8,25	-5,10±8,10	22,64±6,92	-0,09±6,65	0,144
VLDL-c (mg/dL) final	23,40±7,69		22,54±8,90		0,705
p*-valor	0,083		0,959		0,173#
TG (mg/dL) inicial	142,50±40,77	-31,30±37,91	113,18±34,68	3,45±32,78	0,152
TG (mg/dL) final	111,20+33,41		116,63±45,65		0,863
p*-valor	0,022		0,790		0,020#
Glicemia (mg/dL) basal	93,10±6,04	-4,10±8,01	93,63±5,66	-2,82±4,75	0,863
Glicemia (mg/dL) final	89,00±6,41		90,82±7,40		0,512
p*-valor	0,066		0,151		0,468#
Insulina (mcU/mL) basal	15,40±5,40	-0,05±6,29	14,54±5,15	0,21±6,30	0,968
Insulina (mcU/mL) final	15,35±9,64		14,74±8,88		0,973
p*-valor	0,445		0,722		0,705#
HbA1c (%) basal	5,13±0,39	0,10±3,40	5,07±0,52	0,13±0,30	0,973
HbA1c (%) final	5,23±0,47		5,20±0,43		0,918
p*-valor	0,339		0,171		0,809#
HOMA-IR basal	3,56±1,35	-0,20±1,42	3,37±1,21	0,005±1,47	0,973
HOMA-IR final	3,36±2,11		3,37±2,19		1,000
p*-valor	0,333		0,594		0,512#
HOMA-β basal	188,14±67,52	38,28±102,52	174,88±71,87	14,98±84,78	0,557
HOMA-β final	226,42±144,62		189,86±87,86		0,705
p*-valor	0,241		0,657		0,705

GT: grupo teste; GC: grupo controle; CT: colesterol total; LDL-c: LDL-colesterol; HDL-c: HDL colesterol; VLDL-c: VLDL colesterol; TG: triglicerídeo; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMO-IR.: *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*; HOMA-β: *Homeostasis Model Assessment* beta; Δ: delta (valor inicial - valor final).

Os valores são representados em média ± desvio padrão ** Diferenças entre grupo avaliadas pelo teste *Mann-Whitney*, a 5% de probabilidade. * Comparação intragrupo (após intervenção e período basal) pelo teste *Wilcoxon*. #Comparação da diferença das variáveis (Δ) calculada com os dados finais e basais.

Tabela 4. Comparação de variáveis dietética entre grupos no período basal e após a intervenção, e variações por grupo.

	GT (n=10)	Δ	GC (n=11)	Δ	*p*-valor**
Energia (kcal) basal	1591,89±431,90	-267,77±454,76	1830,15±789,95	-251,79±681,59	0,457
Energia (kcal) final	1324,11±426,83		1578,36±641,06		0,137
p*-valor	0,003		0,070		0,661#
Proteína (%) basal	18,78±8,97	3,16±12,65	18,35±7,01	3,89±10,76	0,762
Proteína (%) final	21,94±7,66		22,24±7,89		0,882
p*-valor	0,050		0,046		0,949#
Proteína (g/kg de peso) basal	0,82±0,37	0,006±0,54	0,89±0,34	0,06±0,52	0,250
Proteína (g/kg de peso) final	0,83±0,37		0,95±0,37		0,197
p*-valor	0,804		0,592		0,805#
Lipídios (%) basal	29,55±7,78	-1,16±10,32	27,02±7,12	-2,00±9,48	0,076
Lipídios (%) final	28,32±8,04		25,02±5,83		0,163
p*-valor	0,370		0,264		0,938#
Carboidrato (%) basal	50,93±9,33	0,73±14,40	55,76±11,90	-2,27±15,94	0,091
Carboidrato (%) final	51,67±9,83		53,34±10,01		0,434
p*-valor	0,957		0,189		0,616#
Fibra (g) basal	15,06±8,73	1,73±10,66	21,60±10,25	-1,71±11,20	0,018
Fibra (g) final	16,79±7,42		19,88±9,02		0,160
p*-valor	0,430		0,396		0,290#
Colesterol (mg) basal	210,51±96,97	-2,07±149,69	227,91±137,48	30,19±192,07	0,956
Colesterol (mg) final	208,44±124,55		258,10±146,76		0,334
p*-valor	0,974		0,437		0,467#
AGMI (%) basal	8,52±3,00	-1,13±3,38	7,46±3,13	-0,49±3,70	0,112
AGMI (%) final	7,39±2,20		6,97±2,30		0,442
p*-valor	0,144		0,514		0,481#
AGPI (%) basal	5,11±2,17	0,83±4,63	5,49±2,77	-0,49±3,41	0,773
AGPI (%) final	5,94±3,82		5,00±2,13		0,476
p*-valor	0,611		0,503		0,425#
AGS (%) basal	9,06±3,27	-0,85±4,35	8,64±3,39	-0,66±4,02	0,405
AGS (%) final	8,21±3,54		7,98±2,36		0,662
p*-valor	0,206		0,339		0,698#

GT: grupo teste; GC: grupo controle; CT: colesterol total; AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; AGS: ácidos graxos saturados; Δ: delta (valor inicial - valor final).

Os valores são representados em média ± desvio padrão ** Diferenças entre grupo avaliadas pelo teste *Mann-Whitney*, a 5% de probabilidade. * Comparação intragrupo (após intervenção e período basal) pelo teste *Wilcoxon*. #Comparação da diferença das variáveis (Δ) calculada com os dados finais e basais.

7. Referências bibliográficas

AHN, H.Y.; KIM, M.; AHN, Y.T.; SIM, J.H.; CHOI, I.D.; LEE, S.H.; LEE, J.H. The triglyceride-lowering effect of supplementation with dual probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032: reduction of fasting plasma lysophosphatidylcholines in nondiabetic and hypertriglyceridemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v.25, n.8, p.724-733, ago. 2015.

ANDREOU, E.; PHILIPPOU, C.; PAPANDREOU, D. Effects of an intervention and maintenance weight loss diet with and without exercise on anthropometric indices in overweight and obese healthy women. *Ann Nutr Metab*, n.59, v.2-4, p.187-192, dez. 2011.

AL-LAHHAM, S.H.; PEPPELENBOSCH, M.P.; ROELOFSEN, H.; VONK, R.J.; VANEMA, K. Biological effects of propionic acid in human; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta*, v.180, n.11, p.1175-1183, nov. 2010.

ALMEIDA, C.C.; LORENA, S.L.; PAVAN, C.R.; AKASAKA, H.M.; MESQUITA, M.A. Beneficial effects of long-term consumption of a probiótico combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract*, v.27, n.2, p.247-251, abr. 2012.

AMAR, J.; CHABO, C.; WAGET, A.; KLOPP, P.; VACHOUX, C.; BERMÚDEZ-HUMARÁN, L.G.; SMIRNOVA, N.; BERGÉ, M.; SULPICE, T.; LAHTINEN, S.; OUWEHAND, A.; LANGELLA, P.; RAUTONEN, N.; SANSONETTI, P.J.; BURCELIN, R. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*, v.3, n.9, p.559-572, set. 2011.

AMYOT, J.; SEMANCHE, M.; FERDAOUSSI, M.; FONTÉS, G.; POITOUT, V. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of langerhans via toll-like receptor-4 and NF-kB signalling. *PLoS One*, v.7, n.4, p.e36200, abr. 2012.

ANGELAKIS, E.; ARMOUGOM, F.; MILION, M.; RAOULT, D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*, v.7, n.1, p.91-109, jan. 2012.

ARIAS, A.; MACH, N. Efecto de los probióticos em el control de la obesidad em humanos: hipótesis no demostradas. *Rev Esp Nutr Hum Diet*, v.16, n.3, p.100-107; jul./set. 2012.

ARONSSON, L.; HUANG, Y.; PARINI, P.; KAROCH-ANDRÉ, M.; HAKANSSON, J.; GUSTAFSSON, J.A.; PETTERSSON, S.; ARULAMPALAM, V.; RAFTER, J. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PloS One*, v.5, n.9, p.e13087, set. 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade

2009/2010/ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 3.ed, Itapevi, SP: AC Farmacêutica, p.85, 2009.

ATAIE-JAFARI, A.; LARIJANI, B.; ALAVI MAJD, H.; TAHBAZ, F. Cholesterollowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann Nutr Metab*, v.54, n.1, p.22-27, fev. 2009.

BÄCKHED, F.; DING, H.; WANG, T.; HOOPER, L.V.; KOH, G.Y.; NAGY, A.; SMENKOVICH, C.F.; GORDON, J.I. The gut microbiota as an environment factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.101, n.44, p.15718-15723, nov. 2004.

BÄCKHED, F.; MANCHESTER, J.K.; SEMENKOVICH, C.F.; GORDON, J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.104, n.3, p.979-984, jan. 2007.

BASTOS, D.H.M.; ROGERO, M.M.; ARÊAS, J.A.G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab, v.53, n.5, p.646-656, jun. 2009.

BATTERHAM, R.L.; COHEN, M.A.; ELLIS, S.M.; LE ROUX, C.W.; WITHERS, D.J.; FROST, G.S.; GHATEI, M.A.; BLOOM, S.R. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*, v.349, n.10, p.941-948, set. 2003.

BIERBAUM, G.; SAHL, H.G. Lantibiotics: mode of action, biosynthesis and bioengineering. *Curr Pharm Biotechnol*, v.10, n.1, p.2–18, jan. 2009.

BJERG, A.T.; KRISTENSEN, M.; RITZ, C.; STARK, K.D.; HOLST, J.J.; LESER, T.D.; WELLEJUS, A.; ASTRUP, A. Four weeks supplementation with *Lactobacillus paracasei subsp*. *paracasei L. casei* W8® shows modest effect on triacylglycerol in young healthy adults. *Benef Microbes*, v.6, n.1, p.29-39, mar. 2015.

BJURSELL, M.; ADMYRE, T.; GÖRANSSON, M.; MARLEY, A.E.; SMITH, D.M.; OSCARSSON, J.; BOHLOOLY-Y, M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 300, n.1,p.E211–E220, jan. 2010.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002. Aprova o regulamento técnico de substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedades funcional e/ou de saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, 9 jan. 2002. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1c77370047457bcc8888dc3fbc4c6735/RDC_02_2002.pdf?MOD=AJPERES Acesso em 3 setembro de 2015.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos: IX – Lista de alegações de propriedade funcional aprovadas. Atualizado em jul. 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm Acesso em 3 setembro 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão.Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

BOMHOF, M.R.; SAHA, D.C.; REID, D.T.; PAUL, H.A.; REIMER, R.A. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity*, v.22, n.3, p.763-771, mar. 2014.

CANDUCCI, F.; ARMUZZI, A.; CREMONINI, F.; CAMMAROTA, G.; BARTOLOZZI, F.; POLA, P.; GASBARRINI, G.; GASBARRINI, A. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther*, v.14, n.12, p.1625-1629, dez. 2000.

CANI, P.D.; AMAR, J.; IGLESIAS, M.A.; POGGI, M.; KNAUF, C.; BASTELICA, D.; NEYRINCK, A.M.; FAVA, F; TUOHY, K.M;. CHABO, C.; WAGET, A.; DELMÉE, E.; COUSIN, B.; SULPICE, T.; CHAMONTIN, B.; FERRIÈRES, J.; TANTI, J.F.; GIBSON, G.R.; CASTEILLA, L.; DELZENNE, N.M.; ALESSI, M.C.; BURCELIN, R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v.6, n.7, p.1761-1772, jul. 2007.

CANI, P.D.; GEURTS, L.; MATAMOROS, S.; PLOVIER, H.; DUPAC, T. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabionoid system and beyond. *Diabetes Metab*, v.40, n.4, p. 246-257, set. 2014.

CANO, P.G.; SANTACRUZ, A.; TREJO, F.M.; SANZ, Y. *Bifidobacterium* CECT7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat diet-fed mice. *Obesity*, v.21, n.11, p.2310-2321, nov. 2013.

CARDINELLI, C.S.; SALA, P.C.; ALVES, C.C.; TORRINHAS, R.S.; WAITZBERG, D.L. Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature. *Obes Surg*, v.25, n.2, p.346-353, dez. 2015.

CARICILLI, A.M.; PICARDI, P.K.; DE ABREU, L.L.; UENO, M.; PRADA, P.O.; ROPELLE, E.R.; HIRABARA, S.M.; CASTOLD, I.Â.; VIEIRA, P.; CAMARA, N.O.; CURI, R.; CARVALHEIRA, J.B.; SAAD, M.J. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS Biol*, v.9, n.12, p.e1001212, dez. 2011.

CARPENTIER, Y.A.; POROIS, L.; MALAISSE, W.J. N-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, v.83, supp.l, p.1499-1504, jun. 2006.

CARVALHO, B.M.; SAAD, M.J. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm*, v.2013, p.986734, jun. 2013.

CHEN, J.J.; WANG, R.; LI, X.F.; WANG, R.L. *Bifidobacterium longum* supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal Reg I gene expression. *Exp Biol Med*, v.236, n.7, p.823-831, jul. 2011.

CHEN, J.; WANG, R.; LI, X.F.; WANG, R.L. *Bifidobacterim adolescentis* supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, v.107, n.10, p.1429-1434, mai. 2012.

CHOI, I.D.; KIM, S.H.; JEONG, J.W.; LEE, D.E.; HUH, C.S.; HONG, S.S.; SIM, J.H.; AHN, Y.T. Triglyceride-lowering effect of two probiotics, *Lactobacillus plantarum* KY1032 and *Lactobacillus curvatus* HY7601, in a rat model of high-fat diet-induced hypertriglyceridemia. *J Microbiol Biotechnol*, 2015. DOI: 10.4014/jmb.1512.12018.

COLLADO, M.C.; MERILUOTO, J.; SALMINEN, S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol*, v.45, n.4, p.454-460, out. 2007.

COUTINHO, W. Consenso Latino-americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol*, v.43, n.1, p.21-67, fev. 1999.

CUMMINGS, J.H.; POMARE, E.W.; BRANCH, W.J.; NAYLOR, C.P.E.; MACFARLANE, G.T. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, v.28, n.10, p.1221-1227, out. 1987.

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

DAVID, L.A.; MAURICE, C.F.; CARMODY, R.N.; GOOTENBERG, D.B.; BUTTON, J.E.; WOLFE, B.E.; LING, A.V.; DEVLIN, A.S.; VARMA, Y.; FISCHBACH, M.A.; BIDDINGER, S.B.; DUTTON, R.J.; TURNBAUGH, P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, v.505, n.7484, p.559-563, jan. 2014.

DE VRESE, M.; STEGELMANN, A.; RICHTER, B.; FENSELAU, S.; LAUE, C.; SCHREZENMEIR, J. Probiotics—compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr*, v.73, n.2, p.421S-429S, fev. 2001.

DE FILIPPO, C.; CAVALIERI, D.; DI PAOLA, M.; RAMAZZOTTI, M.; POULLET, J.B.; MASSART, S.; COLLINI, S.; PIERACCINI, G.; LIONETTI, P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.107, n.33, p.14691-14696, ago. 2010.

DETHLEFSEN, L.; ECKBURG, P.B.; BIK, E.M.; RELMAN, D.A. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol*, v.21, n.9, p.517–523, set. 2006.

DIBAISE, J.K.; FRANK, D.N.; MATHUR, R. Impact of the gut microbiota on the development of obesity: current concepts. *Am J Gastroenterol Suppl*, v.1, n.1 , p.22-27, jul. 2012.

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

DONG, J.Y.; SZETO, I.M.; MAKINEN, K.; GAO, Q.; WANG, J.; QIN, L.Q.; ZHAO, Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*, v.110, n.7, p.1188-1194, out. 2013.

DRISSI, F.; MERHEJ, V.; ANGELAKIS, E.; EL KAOUTARI, A; CARRIÈRE, F.; HENRISSAT, B.; RAOULT, D. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr Diabetes*, v.4, n.2, p. e109, fev.2014.

ECKBURG, P.B.; BIK, E.M.; BERNSTEIN, C.N.; PURDOM, E.; DETHLEFSEN, L.; SARGENT, M.; GILL, S.R.; NELSON, K.E.; RELMAN, D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, v.308, n.5728, p.1635-1638, jun 2005.

EJTAHED, H.S.; MOHTADI-NIA, J.; HOMAYOUNI-RAD, A.; NIAFAR, M.; ASGHARI-JAFARABADI, M.; MOFID, V.; AKBARIAN-MOGHARI, A. Effect of probiotic yogurt cantaining *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipids profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci*, v.94, n.7, p.3288-3294, jul. 2011.

EJTAHED, H.S.; MOHTADI-NIA, J.; HOMAYOUNI-RAD, A.; NIAFAR, M.; ASGHARI-JAFARABADI, M.; AKBARIAN-MOGHARI, A.; MOFID, V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*, v.28, n.5, p.539-543, mai. 2012.

EVERARD, A.; CANI, P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v.27, n.1, p.73-83, fev. 2013.

FAVA, F.; LOVEGROVE, J.A.; GITAU, R.; JACKSON, K.G.; TUOHY, K.M. The gut microbiota and lipid metabolism: implications for human health and coronary heart disease. *Curr Med Chem*, v.13, n.25, p.3005-3021, 2006.

FIORAMONTI, J.; THEODOROU, V.; BUENO, L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v.17, n.5, p.711-724, out. 2003.

FONTAINE, K.R.; REDDEN, D.T.; WANG, C.; WESTFALL, A.O.; ALLISON, D.B. Years of life lost due to obesity. *J Am Med Assoc*, v.289, n.2, p.187-193, jan. 2003.

FRIEDWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, v.18, n.19, p.499-502, jun. 1972.

FUGLESTAD, P.T.; JEFFERY, R.W.; SHERWOOD, N.E. Lifestyle patters associated with diet, physical activity, body mass index and amount of recent weight loss in a sample of successful weight losers. Int J Behav *Nutr Phys Act*, v.9, p.79, jun. 2012.

FULLER, R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*, v.66, n.5, p.365- 378, mai. 1989.

GELONEZE, B.; REPETTO, E.M.; GELONEZE, S.R.; TAMBASCIA, M.A.; ERMETICE, M.N. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*, v.72; n.2; p.219-220, 2006.

GIBSON, G.R.; FULLER, R. Aspects of *in vitro* and *in vivo* research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr*, v.130, suppl.2S, p.391S-394S. fev. 2000.

GRAF, D.; DI CAGNO, R.; FAK, F.; FLINT, H.J.; NYMAN, M.; SAARELA, M.; WATZL, B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*, v.26, p.26164, fev. 2015.

GRAY, D.S.; BRAY, G.A.; GERMAYEL, N.; KAPLAN, K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr*, v.50, n.2, p.255-260, ago. 1989.

GRIFFITHS, E.A.; DUFFY, L.C.; SCHANBACHER, F.L.; QIAO, H.; DRYJA, D.; LEAVENS, A.; ROSSMAN, J.; RICH, G.; DIRIENZO, D.; OGRA, P.L. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice. *Dig Dis Sci*, v.49, n.4, n.579-589, abr. 2004.

GUO, Z.; LIU, X.M.; ZHANG, Q.X.; SHEN, Z.; TIAN, F.W.; ZHANG, H.; SUN, Z.H.; ZHANG, H.P.; CHEN, W. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v.21, n.11, p.844-850, nov. 2011.

GURI, A.J.; HONTECILLAS, R.; BASSAGANYA-RIERA, J. Dietary modulators of peroxisome proliferator-actived receptors: implications for the prevention and treatment of metabolic syndrome. *J Nutrigenet Nutrigenomic*, v.1, n.3, p.126-135, fev. 2008.

GUYNNET, D.; SCHLUMBERGER, A.; MHAMDI, L.; JAKOB, S.; CHASSANY. O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptons in women reporting minor digestive symptoms: a randomized, double-blind, parallel, controlled study. *Br J Nutr*, v.102, n.11, p.1654-1662, dez. 2009.

HALL, J.E. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*, v.41, n.3 Pt 2, p.625-633, mar. 2003.

HALL, R.D. Plant metabolomics: from holistic hope, to hot topic. *New Phytol*, v.169, n.3, p.453-468, 2006.

HAMAD, E.M.; SATO, M.; UZU, K.; YOSHIDA, T.; HIGASHI, S.; KAWAKAMI, H.; KADOOKA, Y.; MATSUYAMA, H.; ABD EL-GAWAD, I.A.; IMAIZUMI, K. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br J Nutr*, v.101, n.5, p.716-724, mar. 2009.

HARIRI, M.; SALEHI, R.; FEIZI, A.; MIRLOHI, M.; KAMALI, S.; GHIASVAND, R. The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. *ARYA Atheroscler*, v.11, suppl.1, p.74-80, fev. 2015.

HEATON, K.W.; RADVAN, J.; CRIPPS, H.; MOUNTFORD, R.A.; BRADDON, F.E.; HUGHES, A.O. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut*, v.33, n.6, p.818-824, jun. 1992.

HICKSON, M.; D'SOUZA, A.L.; MUTHU, N.; ROGERS, T.R.; WANT, S.; RAJKUMAR, C.; BULPITT, C.J. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ*, v.335, n.7610, p.80, jun. 2007.

HILDEBRANDT, M.A.; HOFFMANN, C.; SHERRILL-MIX, S.A.; KEILBAUGH, S.A.; HAMADY, M.; CHEN, Y.Y.; KINIGHT, R.; AHIMA, R.S.; BUSHMAN, F.; WU, G.D. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, v.137, n.5, p.1716-1724, nov. 2009.

HOMAN, M.; OREL, R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, v.21, n.37, p.10644-10653, out. 2015.

IBRAHIM, M.; ANISHETTY, S. A meta-metabolome network of carbohydrate metabolism: interactions between gut microbiota and host. *Biochem Biophys Res Commun*, v.428, n.2, p.278-284, nov. 2012.

INSTITUTE OF MEDICINE. FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC:National. Academy Press; 2005.

IVEY, K.L.; HODGSON, J.M.; KERR, D.A.; LEWIS, J.R.; THOMPSON, P.L.; PRINCE, R.L. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, v.68, n.4, p.447-452, abr. 2014.

IVEY, K.L.; HODGSON, J.M.; KERR, D.A.; THOMPSON, P.L.; STOJCESKI, B.; PRINCE, R.L. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v.25, n.1, p.46-51, jan. 2015.

JAKICIC, J.M.; TATE, D.F.; LANG, W.; DAVIS, K.K.; POLZIEN, K.; NEIBERG, R.H.; RICKMAN, A.D.; ERICKSON, K. Objective physical activity and weight loss in adults; the step-up randomized clinical trial. *Obesity*, v.22, n.11, p.2284-2292, nov. 2014.

JOHNSON, A.R.; MILNER, J.J.; MAKOWSKI, L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*, v.249, n.1, p.218-238, set. 2012.

JOHNSON, M.T.; STINCHCOMBR, J.R. An emerging synthesis between community ecology and evolutionary biology. *Trens Ecol Evol*, v.22, n.5, p. 250-257, mai. 2007.

JUMPERTZ, R.; LE, D.S.; TURNBAUGH, P.J.; TRINIDAD, C.; BOGARDUS, C.; GORDON, J.I.; KRADOFF, J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, v.94, n.1, p.58-65, jul. 2011.

JUNG, S.P.; LEE, K.M.; KANG, J.H.; YUN, S.I.; PARK, H.O.; MOON, Y.; KIM, J.Y. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Korean J Farm Med*, v.34, n.2, p.80-89, mar. 2013.

KADOOKA, Y.; SATO, M.; IMAIZUMI, K.; OGAWA, A.; IKUYAMA, K.; AKAI, Y.; OKANO, M.; KAGOSHIMA, M.; TSUCHIDA, T. Regulation of abdominal adipocity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, v.64, n.6, p.636-643, jun. 2010.

KADOOKA, Y.; SATO, M.; OGAWA, A.; MIYOSHI, M.; UENISHI, H.; OGAWA, H.; IKUYAMA, K.; KAGOSHIMA, M.; TSUCHIDA T. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomized controlled trial. *Br J Nutr*, v.110, n.9, p.1696-1703, nov. 2013.

KARIMI, O.; PENA, A.S.; VAN BODEGRAVEN, A.A. Probiotics (VLS#3) in arthralgia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study. *Drugs of Today*, v.41, n.7, p.453-459, jul. 2005.

KESARWANI, M.; PEREZ, A.; LOPEZ, V.A.; WONG, N.D.; FRANKLIN, S.S. Cardiovascular comorbidities and blood pressure control in stroke survivors. *J Hypertens*, v.27, n.5, p.1056-63, mai. 2009.

KIMOTO, H.; OHMOMO, S.; OKAMOTO, T. Cholesterol removal from media by lactococci. *J Dairy Sci*, v.85, n.12, p.3182-3188, dez. 2002.

KIMURA, I.; INOUE, D.; HIRANO, K.; TSUJIMOTO, G. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. *Front Endocrinol*, v.5, p.85, jun. 2014.

KLOP, B.; ELTE, J.W.; CABEZAS, M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, v.5, n.4, p.1218-1240, abr. 2013.

KOEBNICK, C.; WAGNER, I.; LEITZMANN, P.; STERN, U.; ZUNFT, H.J. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol*, v.17, n.11, p.655-659, nov. 2003.

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

KOPP-HOOLIHAN, L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics. *J Am Diet Assoc*, v.101, n.2, p.229-236, fev. 2001.

KOSTNER, G.M.; AVOGARO, P.; CAZZOLATO, G.; QUINCI, G.B. Determination of high-density lipoproteins: screening methods compared. *Clin Chem*, v.25, n.6, p.939-942, jun. 1979.

KRAJMALNIK-BROWN, R.; ILHAN, Z.E.; KANG, D.W.; DI BAISE, J.K. Effects of gut microbies on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Prac*, v.27, n.2, p.201-214, abr. 2012.

KREYMANN, K.G.; BERGER, M.M.; DEUTZ, N.E.P.; HIESMAYR, M.; JOLLIET, P.; KAZANDJIEV, G.; NITENBERG, G.; VAN DEN BERGHE, G.; WERNERMAN, J. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*, v.25, n.2, p.210-223, abr. 2006.

KURUKULASURIYA, L.R.; STAS, S.; LASTRA, G.; MANRIQUE, C.; SOWERS, J.R. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*, v.95, n.5, p.903-917, set. 2011.

LAM, Y.Y.; HA, C.W.Y.; CAMPBELL, C.R.; MITCHELL, A.J.; DINUDOM, A.; OSCARSSON, J.; COOK, D.I.; HUNT, N.H.; CATERSON, I.D.; HOLMES, A.J.; STORLIEN, L.H. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One*, v.7, n.3, p.e34233, mar. 2012.

LAY, C.; SUTREN, M.; ROCHET, V.; SAUNIER, K.; DORÉ, J.; RIGOTTIER-GOIS, L. Design and validation of 16S rDNA probes to enumerate members of the *Clostridium leptum* subgroup in human faecal microbiota. *Environ Microbiol*, v.7, n.7, p.933-946, jul. 2005.

LAY C, DORÉ J, RIGOTTIER-GOIS L. Separation of bacteria of the *Clostridium leptum* subgroup from the human colonic microbiota by fluorescence-activated cell sorting or group-specific PCR using 16S rRNA gene oligonucleotides. FEMS *Microbiol Ecol*, v. 60, n.3, p.513-520, jun. 2007.

LEBER, B.; TRIPOLT, N.J.; BLATTL, D.; EDER, M.; WASCHER, T.C.; PIEBER, T.R.; STAUBER, R.; SOURIJ, H.; OETTL, K.; STADLBAUER, V. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. *Eur J Clin Nutr*, v.66, n.10, p.1110-1115, out. 2012.

LEY, R.E.; BÄCKHED, F.; TURNBAUGH, P.; LOZUPONE, C.A.; KNIGHT, R.D.; GORDON, J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.102, n.31, p.11070-11075, ago. 2005.

LEY, R.E.; TURNBAUGH, P.J.; KLEIN, S.; GORDON, J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, v.444, n.7122, p.1022-1023, dez. 2006.

LIDA, T.; KISHIMOTO, Y.; YOSHIKAWA, Y.; HAYASHI, N.; OKUMA, K.; TOHI, M.; YAGI, K.; MATSUO, T.; IZUMORI, K. Acute d-psicose administration decreases the glycemic responses to an oral matodextrin tolerance test in normal adults. *J Nutr Sc vitam*, v.54, n.6, p.511-514, dez. 2008.

LIMA, A.B.Avaliação do nível de atividade física de uma pequena população adulta do município do Rio de Janeiro por meio do IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física) versão curta. *Revista Digital*, Buenos Aire, v.16, n.162, Nov. 2011. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/>, Acesso em: 15 de out. de 2015.

LIOU, A,P.; PAZIUK, M.; LUEVANO, J.M.Jr.; MACHINENI, S.; TURNBAUGH, P.J.; KAPLAN, L.M. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*, v.5, n.178, p.178ra41, mar. 2013.

LIU, S.; WILLET, W.C.; MANSON, J.E.; HU, F.B.; ROSNER, B.; COLDITZ, G. Relaion between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women. *Am J Clim Nutr*, v.78, n.5, p.920-927, nov. 2003.

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

LÓPEZ-CEPERO, A.A.; PALACIOS, C. Association of the intestinal microbiota and obesity. *P RHealth Sci J*, v.34, n.2, p.60-64, jun. 2015.

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

LOUIS, P.; SCOTT, K.P.; DUCAN, S.H.; FLINT, H.J. Understanding the effect of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol*, v.102, n.5, p.1197-1208, mai. 2007.

LUKASKI, H.C.; JOHNSON, P.E.; BOLONCHUK, W.W.; LYKKEN, G.I. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*, v.41, n.4, p. 810-817, abr. 1985.

MAHMOUD, R.H.; ELNOUR, W.A. Comparative evalution of the efficacy of ginger and orlistat na obesity management, pancreatic lipase and liver peroxissomal catalase enzyme in male albino rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v.17, n.1, p.75-83, jan. 2013.

MAKRAS, L.; TRIANTAFYLLOU, V.; FAYOL-MESSAOUDI, D.; ADRIANY, T.; ZOUMPOPOULOU, G.; TSAKALIDOU, E.; SERVIN, A.; DE VUYST, L. Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards *Salmonella* enteric serovar *Typhimurium revealsa* role for lactic acid and other inhibitory compounds. *Res Microbiol*, v.157, n.3, p.241–247, abr. 2006.

MALAGUARNERA, G.; GIORDANO, M.; NUNNARI, G.; BERTINO, G.; MALAGUARNERA, M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol*, v.20, n.44, p.16639-16648, Nov. 2014.

MANCO, M.; PUTIGNANI, L.; BOTTAZZO, G.F. Gut mucrobiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev*, v.31, n.6, p.817-844, dez. 2010.

MASLOWSKI, K.M.; VIEIRA, A.T.; NG, A.; KRANICH, J.; SIERRO, F.; YU, D.; SCHILTER, H.C.; ROLPH, M.S.; MACKAY, F.; ARTIS, D.; XAVIER, R.J.; TEIXEIRA, M.M.; MARCKAY, C.R. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, v.461, n.7268, p.1282–1286, out. 2009.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, B.A.;NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabet*, v.28, n.7, p.412-419, jul. 1985.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L.C.; BRAGGION, G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validação e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*, v.6, n.2, p.5-18, 2001.

MCGOWAN, M.W.; ARTISS, J.D.; STRANDBERGH, D.R.; ZAK, B. A peroxidase coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem*, v.29, n.3, p.538-542, mar. 1983.

MECHANICK, J.I.; KUSHNER, R.F.; SUGERMAN, H.J.; GONZALEZ-CAMPOY, M.; COLLAZO-CLAVELL, M.L.; GUVEN, S.; SPITZ, A.F.; APOVIAN, C.M.; LIVINGSTON, E.H.; BROLIN, R.; SARWER, D.B.; ANDERSON, W.A.; DIXON, J. American association of clinical endocrinologists, the obesity society, and American society for metabolic e bariatric surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis*, v.4, suppl.5, p.109-184, set./out. 2008.

MENDES, A. O uso de probióticos na saúde humana. 2009. 49f. Monografia (Graduação em Nutrição)- Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, 2009.

MENGHERI, E. Health, probiotic, and inflammation. *J Clin Gastroenterol*, v.42, suppl.3, p.Pt2:S177-178, set. 2008.

MENNIGEN, R.; NOLTE, K.; RIJCKEN, E.; UTECH, M.; LOEFFLER, B.; SENNINGER, N.; BRUEWER, M. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by main taining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, v.296, n.5, p.G1140-1149, mai. 2009.

MICHIELAN, A.; D'INCÀ, R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and theraphy of leaky gut. *Mediators Inflamm*, n.2015, p.628157, out. 2015.

MILLION, M.; ANGELAKIS, E.; MARANINCHI, M.; HENRY, M.; GIORGI, R.; VALERO, R.; VIALETTES, B.; RAOULT, D. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes*, v.37, n.11, p.1460-1466, nov. 2013.

MILLION, M.; ANGELAKIS, E.; PAUL, M.; ARMOUGOM, F.; LEIBOVICI, L.; RAOULT, D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*, v.53, n.2, p.100-108, ago. 2012.

MORENO-INDIAS, I.; CARDONA, F.; TINAHONES, F.J.; QEUIPO-ORTUÑO, M.I. Impacto f the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*, v.5, p.190, abr. 2014.

MORTAZAVIAN, A.M.; EHSANI, M.R.; MOUSAVI, S.M.; REZAEI, K.; SOHRABVANDI, S.; REINHEIMER, J.A. Effect of refrigerated storage temperature on the viability of probiotic micro-organisms in yogurt. Int J Dairy Technol, v.60, n.2, p.123-127, mai. 2007.

MUCCIOLI, G.G.; NASLAIN, D.; BACKHED, F.; REIGSTAD, C.S.; LAMBERT, D.M.; DELZENNE, N.M.; CANI, P.D. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*, v.6, p.392, jul. 2010.

MURPHY, E.F.; COTTER, P.D.; HEALY, S.; MARQUES, T.M.; O'SULLIVAN, O.; FOUTHY, F.; CLARKE, S.F.; O'TOOLE, P.W.; QUIGLEY, E.M.; STANTON, C.; ROSS, P.R.; O'DOHERTY, R.M.; SHANAHAN, F. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*, v.59, n.12, p.1635-1642, dez. 2010.

NAKARAI, H.; YAMASHITA, A.; NAGAYASU, S.; IWASHITA, M.; KUMAMOTO, S.; OHYAMA, H.; HATA, M.; SOGA, Y.; KUSHIYAMA, A.; ASANO, T.; ABIKO, Y.; NISHIMURA, F. Adipocyte-macrophage interaction may mediate LPS-induced low-grade inflammation: potential link with metabolic complications. *Innate Immun*, v.18, n.1, p.164-170, fev. 2012.

NICHOSON, J.K.; HOLMES, E.; LINDON, J.C.; WILSON, I.D. The challenges of modeling mammalian biocomplexity. *Nat Biotechnol*, v.22, n.10, p.1268-1274, out. 2004.

OLEFSKY, JM.; GLASS, C.K. Magrophages, inflammation and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, v.72, p.219-246, 2010.

OLIVEIRA, M.L. Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil. 2013. 109f. Tese (Doutorado em Nutrição Humana) – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

O'RAHILLY, S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*, v.492, n.7271, p.307-314, nov. 2009.

OSTO, M.; ABEGG, K.; BUETER, M.; LE ROUX, C.W.; CANI, P.D.; LUTZ, T.A. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav*, v.119, p.92-96, jul. 2013.

PACKARD, C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*, v.31, n.Pt 5, p.1066-9, out 2003.

PANWAR, H.; RASHMI, H.M.; BATISH, V.K.; GROVER, S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes – prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*, v.29, n.2, p.103-112, fev. 2013.

PARK, D.Y.; AHN, Y.T.; HUH, C.S.; MCGREGOR, R.A.; CHOI, M.S. Dual probiotic strains suppress high fructose-induced metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*, v.19, n.2, p.274-283, jan. 2013.

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

PATEL, P.S.; BURAS, E.D.; BALASUBRAMANYAM, A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes*, v.2013, p.616193, mar. 2013.

PROTIC, M.; JOJIC, N.; BOJIC, D.; MILUTINOVIC, S.; NECIC, D.; BOJIC, B.; SVORCAN, P.; KRSTIC, M.; POPOVIC, O. Mechanism of diarrhea in microscopic colitis. *World J Gastroenterol*, v.11, n.35, p.5535-5539, set. 2005.

PUUPPONEN-PIMIÄ, R.; AURA, A.M.; OKSMAN-CALDENTEY, K.M.; MYLLÄRINEN, P.; SAARELA, M.; MATTILA- SANHOLM, T.; POUTANEN, K. Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci Technol*, v.13, n.1, p.3-11, jan. 2002.

RERKSUPPAPHOL, S.; RERKSUPPAPHOL, L. A randomized double-blind controlled trial of *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* versus placebo in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Diagn Res*, v.9, n.3, p.KC01-4, mar. 2015.

RESTA-LENERT, S.; BARRETT, K.E. Live probiotics protect intestinal ephitelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*, v.52, n.7, p.988-997, jul. 2003.

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

ROCHE, S.L.; SILVERSIDES, C.K. Hypertention, obesity, and coronary artery disease in the survivors of congenital heart disease. *Can J Cardiol*, v.29, n.7, p. 841-848, mai. 2013.

RODES, L.; KHAN, A.; PAUL, A.; COUSSA-CHARLEY, M.; MARINESCU, D.; TOMARO-DUCHESNEAU, C.; SHAO, W.; KAHOULI, I.; PRAKASH, S. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol*, v.23, n.4, p.518-526, abr. 2013.

ROESCH, L.F.; LORCA, G.L.; CASELLA, G.; GIONGO, A.; NARANJO, A.; PIONZIO, A.M.; LI, N.; MAI, V.; WASSERFALL, C.H.; SCHATZ, D.; ATKINSON, M.A.; NEU, J.; TRIPLETT, E.W. Culture-independent identification of gut bacteria

correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J*, v.3, n.5, p.536-548, mai. 2009.

ROEDIGER, W.E. Short chain fatty acids as metabolic regulators of ion absorption in the colon. *Acta Vet Scand Suppl*, v.86, n.16-125, 1989.

RUAN, Y.; SUN, J.; HE, J.; CHEN, F.; CHEN, R.; CHEN, H. Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*, v.10, n.7, p.e0132121, jul. 2015.

RUNKEL, N.; COLOMBO-BENKMANN, M.; HÜTTL, T.P.; TIGGES, H.; MANN, O.; SAUERTAND, S. Bariatric Surgery. *Dtsch Arztebl Int*, v.108, n.20, p.341–346, mai. 2011.

SADRZADEH-YEDANEH, H.; ELMADFA, I.; DJAZAYERY, A.; JALLI, M.; HESHMAT, R.; CHAMARY, M. The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. *Br J Nutr*, v.103, n.12, p.1778-1783, jun. 2010.

SALMINEM, S.; VON WRIGHT, A.; MARTEAU, P.; BRASSART, D.; DE VOS, W.M.; FONDÉN, R.; SAXELIN, M.; COLLINS, K.; MOGENSEN, G.; BIRKELAND, S.E.; MATTILA-SANDHOLM, T. Demonstration of safety of probiotics - a review. *Int J Food Microbiol*, v.44, v.1-2, p.93-106, out. 1998.

SAMUEL, B.S.; SHAITO, A, MOTOIKE, T.; REY, FE.; BACKHED, F.; MANCHESTER, J.K.; HAMMER, R.E.; WILLIAMS, S.C.; CROWLEY, J.; YANAGISAWA, M.; GORDON, J.I. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.105, n.43, p.16767–16772, out. 2008.

SANCHEZ, M.; DARIMONT, C.; DRAPEAU, V.; EMADY-AZAR, S.; LEPAGE, M.; REZZONICO, E.; NGOM-BRU, C.; BERGER, B.; PHILIPPE, L.; AMMON-ZUFFREY, C.; LEONE, P.; CHEVRIER, G.; ST-AMAND, E.; MARETTE, A.; DORÉ, J.; TREMBLAY, A. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC13724 supplementation o weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*, v.111, n.8, p.1507-1519, abr. 2014.

SANTOS, R.D.; GARGLIARDI, A.C.M.; XAVIER, H.T.; MAGNONI, C.D.; CASSANI, R.; LOTTENBERG, A.M.; CASELLA FILHO, A.; ARAÚJO, D.B.; CESENA, F.Y.; ALVES, R.J.; FENELON, G.; NISHIOKA, S.A.D.; FALUDI, A.A.; GELONEZE, B.; SCHERR, C.; KOVACS, C.; TOMAZZELA, C.; CARLA, C.; BARRERA-ARELLANO, D.; CINTRA, D.; QUINTÃO, E.; NAKANDAKARE, E.R.; FONSECA, F.A.H.; PIMENTEL, I.; SANTOS, J.E.; BERTOLAMI, M.C.; ROGERO, M.; IZAR, M.C.; NAKASATO, M.; DAMASCENO, N.R.T.; MARANHÃO, R.; CASSANI, R.S.L.; PERIM, R.; RAMOS, S. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*, v.100, supl.3, p.1-40, jan. 2013.

SCHULTZ, M.; TIMMER, A.; HERFARTH, H.H.; SARTOR, R.B.; VANDERHOOF, J.A.; RATH, H.C. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*, v.4, p.5, mar. 2004.

SCHWIERTZ, A.; TARS, D.; SCHÄFER, K.; BEIJER, S.;, BOS N.A.; DONUS C.; HARDT, P.D. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, v.18, n.1, p.190-195, jan. 2010.

SEGAL, K.R.; VAN LOAN, M.; FITZGERALD, P.I.; HODGDON, J.A.; VAN ITALLIE, T.B. Lean body mass stimulation by biolectrial impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr*, v.47, n.1, p.7-14, jan. 1988.

SMITH, J.D.; BOREL, A.L.; NAZARE, J.A.; HAFFNER, S.M.; BALKAU, B.; ROSS, R.; MASSIEN, C.; ALMÉRAS, N.; DESPRÉS, J.P. Visceral adipose tissue indicates the severity of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes: results from the INSPIRE ME IAA study. *J Clin Endocrinol Metab***,** v.97, n.5, p.1517-25, mai. 2012.

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

SOUZA, F.S.; COCCO, R.R.; SAMI, R.O.S.; MALLOZI, M.C.; SOLÉ, D. Prebióticos, prebióticos e simbióticos na prevenção e tratamento de doenças alérgicas. *Rev Paul Pediatr*, v.28, n.1, p.86-97, mar. 2010.

STEMBURGO, T.; AZEVEDO, M.J.; MARTÍNEZ, J.A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.53, n.5, p.497-508, jul. 2009.

STOWELL, J.; BERNARD, A. Study of Danisco probiotic shows positive impact on metabolic syndrome. *Food Eng*, v.35, n.2, p.9, abr. 2010.

SUTTON, A. Product development of probiotics as biological drugs. *Clin Infect Dis*, v.46, suppl.2, p.S128-132,fev. 2008.

SWEENEY, T.E.; MORTON, J.M. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg*, v.148, n.6, p.563-569, jun. 2013.

TABAS, I.; WILLIAMS, K.J.; BOREN, J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, v.116, n.16, p.1832-44, out. 2007.

TAVARES, T.B.; NUNES, S.M.; SANTOS, M.O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev Med Minas Gerais*, v.20, n.3, p.359-366, 2010.

TAZOE, H.; OTOMO, Y.; KAJI, L.; TANAKA, R.; KARAKI, S.I.; KUWAHARA, A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol*, v.59, suppl.2, p.251-262, ago. 2008.

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

TILG, H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol*, v.44, suppl.1, p.S16-S18, set. 2010.

TILG, H.; KASER, A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, v.121, n.6, p.2126-2132, jul. 2011.

TSUKUMO, D.M.; CARVALHO B.M.; CARVALHO-FILHO M.A.; SAAD M.J.A. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.53, n.2, p.139-144, mar. 2009.

TURNBAUGH, P.J.; LEY, R.E.; MAHOWALD, M.A.; MAGRINI, V.; MARDIS, E.R.; GORDON, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, v.444, n.7122, p.1027-1031, dez. 2006.

TURNBAUGH, P.J.; HAMADY, M.; YATSUNENKO, T.; CANTAREL, B.L.; DUNCAN, A.; LEY, R.E.; SOGIN, M.L.; JONES, W.J.; ROE, B.A.; AFFOURTIT, J.P.; EGHOLM, M.; HENRISSAT, B.; HEATH, A.C.; KNIGHT, R.; GORDON, J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, v.457, n.7228, p.480-484, jan. 2009.

WANG, Z.; XIAO, G.; YAO, Y.; GUO, S.; LU, K.; SHENG, Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. *J Trauma*, v.61, n.3, p.650-657, set. 2006.

WANG, J.; TANG, H.; ZHANG, C.; ZHAO, Y.; DERRIEN, M.; ROCHER, E.; VAN-HYLCKAMA VLIEG, J.E.T.; STRISSEL, K.; ZHAO, L.; OBIN, M.; SHEN, J. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J*, v.9, n.1, p.1-15, jan. 2015.

WESTERTERP-PLANTENGA, M.S.; LEJEUNE, M.P.G.M.; KOVACS, E.M.R. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res*, v.13, n.7, p.1195-1204, jul. 2005.

WILLIAMS, N.T. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*, v.67, n.6, p.449-458, mar. 2010.

WOLF, K.J.; LORENZ, R.G. Gut microbiota and obesity. *Curr Obes Rep*, v.1, n.1, p.1-8, mar. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Measuring obesity-classification and description of anthropometric data. Report of a WHO Regional office Consultation on the Epidemiology of obesity. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office Europe, Nutrition Unit, 1988.

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

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series, n.916, Geneva, 2003, p.149.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fact sheet: obesity and overweight, n. 311, 2015. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html. Acesso em 3 jun. 2015.

XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIA NETO, J.R.; ASSAD, M.H.; ROCHA, V.Z.; SPOSITO, A.C.; DOS SANTOS, J.E.; SANTOS, R.D.; BERTOLAMI, M.C.; FALUDI, A.A.; MARTINEZ, T.L.R.; DIAMENT, J.; GUIMARÃES, A.; FORTI, N.A.; MORIGUCHI, E.; CHAGAS, A.C.P.; COELHO, O.R.; RAMIRES, J.A.F.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, v.101, n.4, p.1-22, out. 2013.

YADAV, M.; AKOBENG, A.K.; THOMAS, A.G. Breast feeding and obesity children. *J Pediatr Gastoenterol Nutr*, v.30, n.3, p.345-51, mar. 2000.

YADAV, H.; JAIN, S.; SINHA, P.R. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Dairy Res*, v.74, n.2, p.189-195, mai. 2008.

YAN, Q.; LI, X.; FENG, B. The efficacy and safety of probiotics intervention in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled Trial of Probiotic Prevention Diabetes Programme (PPDP). *BMC Endocr Disord*, v.15, n.1, p.74, dez. 2015.

YANG, Y.X.; HE, M.; HU, G.; WEI, J.; PAGES, P.; YANG, X.H.; BOURDU-NATUREL, S. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol*, v.14, n.40, p.6237-6243, out. 2008.

YOKOO, E.M.; PEREIRA, R.A.; VEIGA, G.V.; NASCIMENTO, S.; COSTA, R.S.; RAMOS DE MARINS, V.M.; LOBATO, J.C.P.; SICHIERI, R. Proposta metodológica para o módulo de consumo alimentar pessoal na pesquisa brasileira de orçamentos familiares. *Rev Nutr Campinas*, v.21, n.6, p.767-776, nov./dez. 2008.

ZALESIN, K.C.; FRANKLIN, B.A.; MILLER, W.M.; PETERSON, E.D.; MCCULLOUGH, P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am*, v.95, n.5, p.919-937, set. 2011.

ZARRATI, M.; SALEHI, E.; NOURIJELYANI, K.; MOFID, V.; ZADEH, M.J.; NAJAFI, F.; GHAFLATI, Z.; BIDAD, K.; CHAMARI, M.; KARIMI, M.; SHIDFAR, F. Effects of probiotic yogurt on fat distribution and gene expression of proinflammatory factors in peripheral blood mononuclear cells in overweight and obese people with or without weight-loss diet. *J Am Coll Nutr*, v.31, n.6, p. 417-425, jul. 2014.

ZEYDA, M.; STULNIG, T.M. Obesity, inflammation, and insulin resistance – A Mini-Review. *Gerontology*, v.55, n.4, p.379-386, abr. 2009.

ZHANG, Y.; ZHANG, H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Science and Human Wellness*, v.2, n.3-4, p.167-172, set. 2013.

ZHAO, L.; SHEN, J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare. *J Biotechnol*, v.149, n.3, p.183-190, set. 2010.

ZYREK, A.A.; CICHON, C.; HELMS, S.; ENDERS, C.; SONNENBORN, U.; SCHMIDT, M.A. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*, v.9, n.3, p.804-816, mar. 2007.

ANEXO I

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

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Louise Crovesy de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31094014.0.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 744.555

Data da Relatoria: 31/07/2014

Apresentação do Projeto:

Protocolo 104-14. Respostas recebidas em 16.7.2014.

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

Objetivo da Pesquisa:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver parecer n.707488 de 02.07.2014.

Recomendações:

Nenhuma

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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

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

RIO DE JANEIRO, 09 de Agosto de 2014

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

ANEXO II

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

Registro alimentar de 3 dias

Nome: _____

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

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

Observações: _____

_____

_____

ANEXO III

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

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome:_____ Grupo:_____

Data: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: F ( ) M: ( )

Você trabalha de forma remunerada: ( ) Sim ( ) Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está:

( )Excelente ( ) Muito boa ( )Boa ( )Regular ( )Ruim

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

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

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

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em

casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar n **BASTANTE** ou aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.
dias _____ por semana ( ) Nenhum

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

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

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

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

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

4a. Estas últimas perguntas são 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: _____

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?
horas: _____ minutos: _____

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

ANEXO IV

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

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Nome:_____ Data: ____/____/____

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

Escala Likert de 5 pontos:

0	1	2	3	4
Nunca	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:

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

ANEXO V

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

ESCALA DE BRISTOL

Nome:_____Data: ____/____/____

➔ Marque a aparência que suas fezes costumaram apresentar durante esta semana:

Escala de Bristol		Data					
TIPO 1	Caroços duros e separados, como nozes (difíceis de passar)						
TIPO 2	Salsicha-moldada, mas granuloso						
TIPO 3	Como uma salsicha, mas com fissuras em sua superfície						
TIPO 4	Como uma salsicha ou serpente, suave e macio						
TIPO 5	Bolhas Suaves com bordas nítidas (que passa facilmente)						
TIPO 6	Peças Fofas com bordas em pedaços, um cocô sem consistência						
TIPO 7	Aquoso, Sem partes sólidas. Inteiramente líquido						

APÊNDICE I

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde

Dados de identificação

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

Versão: 04 de junho de 2014.

Pesquisadores: Louise Crovesy de Oliveira e Marjorie Ostrowski

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

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

Nome da Voluntária: _____

Idade:_____ anos R.G._____

Termo de Esclarecimento

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

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

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

deverão trazer as três anotações do que foi consumido ao longo de um dia e a amostra de fezes, para avaliar as bactérias presentes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consentimento

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

_____

Nome do voluntário

_____ Data: ___/___/_____

(assinatura do voluntário)

_____

Nome do pesquisador responsável

_____ Data: ___/___/_____

(assinatura do pesquisador responsável)

APÊNDICE II

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

QUESTIONÁRIO DE DADOS GERAIS

Grupo:_____

1. Identificação:

Nome: _____

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

Endereço: _____

_____ Telefones: _____

Nacionalidade:_____ Naturalidade: _____

Até que série você estudou (escolaridade)? _____

Qual sua ocupação atualmente (profissão)? _____

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bebida	Frequência	Quantidade

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

Grau de parentesco: _____

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

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

Observações: _____

_____

_____

2. Avaliação clínica

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

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

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

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

Outros sintomas: _____

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

Quais? _____

(Perguntar sobre o uso de laxantes e anti depressivos)

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

Quais? _____

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

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

6. História de doença atual:

Atualmente, quais problemas de saúde que você possui?

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

( ) Dilipidemia ( ) Outras: _____

7. História patológica pregressa: _____

_____

_____

8. História familiar de excesso de peso ou obesidade:

Pai ( ) Mãe ( ) Irmãos ( )

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

Pai ( ) Mãe ( ) Irmãos ( )

10. Avaliação antropométrica e composição corporal:

Parâmetros	Datas de realização da avaliação					
Peso (kg)						
IMC (kg/m²)						
Perímetro da cintura 1 (cm)						
Perímetro da cintura 2 (cm)						
Perímetro da cintura (média)						
Pressão arterial (mmHg)						

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

11. Avaliação dietética:

Possui alguma aversão, intolerância ou alergia alimentar?

_____

_____

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

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

Qual o consumo mensal de óleo ou gordura? _____

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

Qual o consumo mensal de azeite? _____

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

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

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

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

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

Quais? _____

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

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

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

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

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

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

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

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

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

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

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

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

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

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

Quais? _____

Quantidade de cápsulas: _____ Quantidade de sachês: _____

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

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

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

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

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

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

Quais? _____

13. Avaliação da composição corporal por BIA:

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

14. Avaliação laboratorial:

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

APÊNDICE III

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

Orientações para o preenchimento do registro alimentar de 3 dias

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

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

APÊNDICE IV

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

Check list **do Registro Alimentar de 3 dias**

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

APÊNDICE V

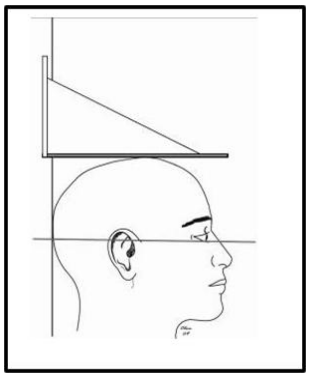
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Projeto: Influência de probiótico e simbiótico na microbiota intestinal, perda de peso, glicemia e lipemia de mulheres obesas.
Coordenação: Profas. Dras. Eliane Lopes Rosado e Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Protocolo para avaliação antropométrica

- **Medida da estatura**

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

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



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

- **Medida do peso corporal**

1. Solicitar que a voluntária fique descalço e retire casacos, relógio, celular, carteira, entre outros.

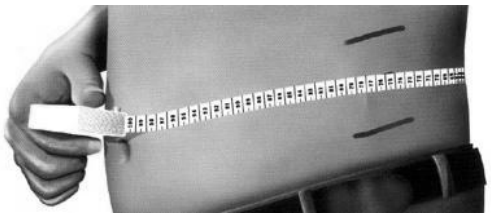
2. Solicitar que a voluntária suba na balança, posicionando-o de costas para o visor da balança, no centro da balança, ereto, com braços estendidos ao longo do tronco e distribuindo o peso entre as duas pernas.
3. Solicitar que permaneça imóvel, realizar a leitura do peso e registrar o mesmo na ficha da voluntária.

- **Medida do perímetro de cintura**

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

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

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



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

APÊNDICE VI

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

Protocolo para avaliação da composição corporal

Recomendações

- O exame deve ser agendado para a fase folicular do ciclo menstrual, ou seja, entre 10 a 12 dias após o primeiro dia da última menstruação.
- Procurar realizá-lo sempre no mesmo horário.
- A voluntária deve utilizar roupas leves, e estar sem meias ou sapatos durante o exame.
- Solicitar que a voluntária retire relógio, bijuterias e demais objetos de metal.
- Medir sempre do lado direito do corpo**.** Em caso de impossibilidade de realizar do lado direito, realizar do lado esquerdo em todas as avaliações.
- Não permitir contato de nenhuma parte do corpo com objetos ou estruturas de metal.
- Registrar na ficha caso o voluntário apresente edema.

Passo a passo para realização da BIA

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

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

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

APÊNDICE VII

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

Protocolo para medida da Pressão Arterial (PA) -OMRON (Modelo HEM-742INT)

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICE VIII

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

1. Introduction

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

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

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

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

nutritional and physiological states. Also Shimizu *et al* (2015) studied normal individuals supplemented with *L. Pentosus* for 12 weeks and verified weight loss[10]. This variation of population of study interferes on conclusions on the role of the modulation of microbiota in weight loss. Therefore, the objective of this systematic review was to evaluate whether use of *Lactobacillus* promotes weight loss and body fat in overweight subjects.

2. Methods

2.1. Search methods for identification of studies

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

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

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

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

2.2. Criteria for considering studies for this review

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

2.3. Assessment of quality of evidence

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

3. Results

3.1. Included studies

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

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

3.2. Quality of evidence

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

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

studies. One study did not report the data of anthropometry of all participants, only a subgroup[23].

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

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

4. Discussion

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

A decrease in BMI and waist circumference was found in the studies that used *L. gasseri*[13,19]. Studies with *L. gasseri* reported a decrease in the visceral fat after

administration of probiotic[13,19]. The visceral fat is associated with insulin resistance[24] and metabolic risk[25].

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

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

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

Other study associated high-fat diet with *L. plantarum* in pregnant female rats and their offspring until the age of six months. The group that received probiotic showed small gain weight and retroperitoneal adipose tissue during the follow-up[35].

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

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

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

The results found in this systematic review show that probiotics have potential to help in weight loss of overweight subjects. Among the probiotics with potential weight loss can cite *Lactobacillus gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* and *L. acidophilus* associate with *L. casei*. More studies are needed to determine the real impact of probiotics on weight loss. Furthermore find out the best strain, whether alone or combined with other strains and amount to be administered to promote weight loss.

References

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

7. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, *et al*. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2012; 14:112-120. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01483.x.
8. Cani PD & Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 2009; 15: 1546-1558.
9. Million M, Angelakisa E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. Microb Pathog. 2012; 53: 100-108. doi: 10.1016/j.micpath.2012.05.007.
10. Shimizu K, Sato H, Yamahira S, *et al*. The effects of Lactobacillus pentosus strain b240 and appropriate physical training on salivary secretory IgA in elderly adults with low physical fitness: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.J Clin Biochem Nutr. 2014; 54(1): 61-66.
11. Higgins JPT, Green S: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2008.
12. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, *et al*. Probiotic improve outcomes after roux-en-Y gatric bypass surgery: a prospective randomized trial. J Gastrointest Surg. 2009; 13: 1198-1204. doi: 10.1007/s11605-009-0891-x.
13. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, *et al*. Regulation of abdominal adipocity by probiotics (Lactobaacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 636-643. doi: 10.1038/ejcn.2010.19.
14. Jones M, Martoni CJ, Tamber S, *et al*. Evalution of safety and tolerance of microencapsulated Lactobacillus reuteri NCIMB 30242 in a yogurt formulation: a

randomized, placebo-controlled, double-blind study. Food Chem Toxicol. 2012; 50: 2216-2223. doi: 10.1016/j.fct.2012.03.010.

15. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, *et al*. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 1110-1115. doi: 10.1038/ejcn.2012.103.
16. Tovar J, Nilsson A, Johansson M, *et al*. A diet based on multiple functional concepts improves cardiometabolic risk parameters in healthy subjects. Nutr Metab. 2012; 9: 29-40. doi: 10.1186/1743-7075-9-29.
17. Doria E, Buonocore D, Michelotti A, *et al*. Evaluation of a phyto-supplement efficacy as adjuvant in reducing body weight and fat mass in overweight women. Curr Top Nutraceut R. 2013; 11: 21-28.
18. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun *et al*. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. Korean J Farm Med. 2013; 34: 80-89. doi: 10.4082/kjfm.2013.34.2.80.
19. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, *et al*. Effect of Lactobacillus gasseri SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomized controlled trail. Br J Nutr. 2013; 110: 1696-1703. doi: 10.1017/S0007114513001037
20. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, *et al*. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC13724 supplementation o weight loss and maintenance in obese men and women. Br J Nutr. 2013; 111: 1507-1519. doi: 10.1017/S0007114513003875.
21. Sharafedtinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, *et al*. Hypocaloric diet supplementation with probiotic cheese improves body index and blood pressure indices hypertensive patients - a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Nutr J. 2013; 12: 138-149. doi: 10.1186/1475-2891-12-138.

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

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

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

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

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

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

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

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

30. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, isolauri E (2010) The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up from birth to 10 years. Int J Obes 34: 1531-1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50.

31. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade: 2009/2010. 3 ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2009.

32. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174-180. doi: 10.1038/nature09944.

33. Drissi F, Merhej V, Angelakis E, *et al*. Comparative genomics analysis of Lactobacillus species associated with weight gain or weight protection. Nutr Diabetes. 2014; 4: e109. doi: 10.1038/nutd.2014.6.

34. Park JE, Oh SH, Cha YS. Lactobacillus platarum LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights indiet-induced obese mice. J Appl Microbiol. 2014; 116: 145-156. doi: 10.1111/jam.12354.

35. Karlsson CLJ, Molin G, Fak F, Johansson Hagslätt ML, Jakesevic M, Hakansson A, Jeppsson B, Weströ m B, Ahrné S (2011) Effects on weight gain and gut microbiota in rats given bacterial supplements and a high-energy-dense diet from fetal life through to 6 months of age. Br J Nutr106, 887-895. doi: 10.1017/S0007114511001036.

36. Chang BJ, Park SU, Jang YS, *et al*. Effect of functional yogurt NY-YP901 in improving the trait of metabolic syndrome. Eur J Clin Nutr. 2011; 65, 1250-1255. doi: 10.1038/ejcn.2011.115.

37. Oliveira MN, Sivieri K, Alegro JHA, et al. (2002) Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. Rev Bras Cienc Farm 38: 1-21. doi.org/10.1590/S1516-933220020001000.

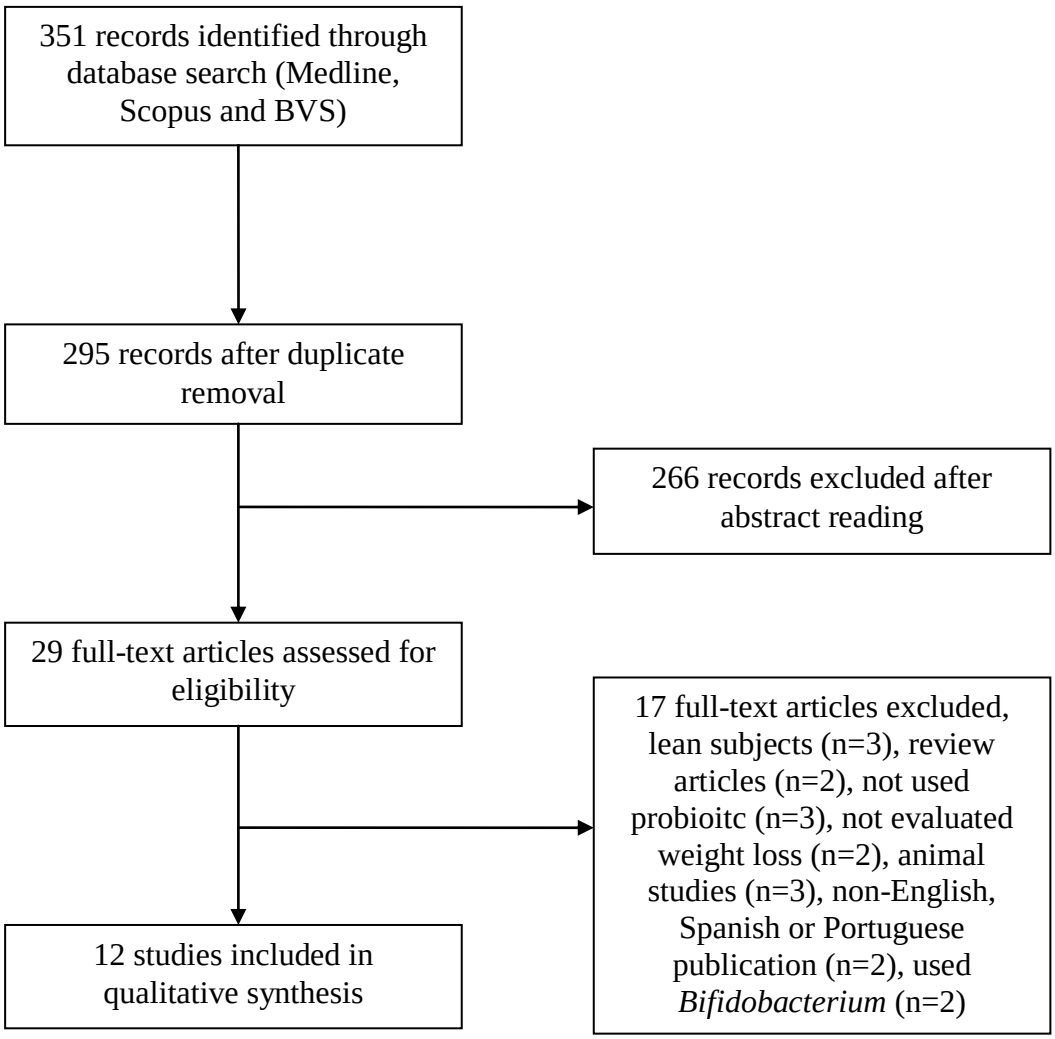


Figure 1. Flow diagram of the total selected articles for systematic review.

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

Legend

Low risk of bias

Unclear risk of bias

High risk of bias

Figure 2. Methodological qualities of included studies.

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

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

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

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

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

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