



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro e Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho (HUCFF)

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

Equipe:

Pesquisadores

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

Pesquisadores colaboradores:

Alunos de mestrado

- * Nícia de Sousa Viana, nutricionista, discente do Programa de Pós Graduação em Nutrição; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF:101.551.737-40
- * Leysimar de Oliveira Siais, nutricionista, discente do Programa de Pós Graduação em Nutrição; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF: 148.869.847-38
- * Hilana Moreira Paiva, nutricionista, discente do Programa de Pós Graduação em Nutrição; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF: 158.489.677-92.
- * Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra, nutricionista, discente do Programa de Pós Graduação em Nutrição Clínica; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. CPF: 118.664.277-76

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença multifatorial e de difícil controle, considerada uma epidemia global. Dentre os fatores etiológicos envolvidos na gênese dessa doença e de suas complicações destacam-se os ambientais, particularmente dietéticos. Sabe-se que hábitos alimentares inadequados, além de aumentar o consumo energético, podem promover maior ou menor aporte de nutrientes e alimentos associados com alterações da microbiota intestinal. Adicionalmente, com o aumento do número de casos de obesidade grave, o tratamento cirúrgico se torna, em alguns casos, a melhor conduta para controle da doença e de suas complicações. Estudos sugerem que o processo cirúrgico modifica benéficamente a microbiota colaborando para a perda de peso corporal. Porém, a maior parte dos estudos conduzidos até o momento foram realizados com animais e, sabidamente, o efeito da cirurgia na microbiota é distinto em humanos, principalmente devido a diferenças na alimentação. Ademais, ainda são escassos os estudos associando fatores dietéticos com a microbiota na obesidade humana, e sua relação com indicadores antropométricos e laboratoriais. **Objetivo:** Caracterizar a microbiota intestinal de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica, associando-a ao consumo e comportamento alimentar e ao perfil metabólico. **Material e métodos:** Serão avaliados pacientes do Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica (PROCIBA) do

HUCFF/UFRJ no período pré-operatório, imediatamente após a cirurgia e aos 6 e 12 meses após a cirurgia. A microbiota intestinal será analisada por meio da extração de DNA e quantificação de bactérias presentes na amostra de fezes coletada. O consumo alimentar será avaliado por meio de recordatórios de 24h, a fim de estimar a ingestão de macro e micronutrientes, compostos fenólicos, produtos de glicação avançada (AGEs) e contribuição de alimentos ultraprocessados. Será investigada sintomatologia gastrointestinal e tipologia de fezes, por meio da escala de Bristol. A avaliação antropométrica consistirá de aferição de massa corporal, estatura, perímetros de cintura e pescoço, para avaliar mudanças ponderais e de distribuição de gordura corporal após a cirurgia, e bioimpedância elétrica para avaliar o conteúdo de gordura corporal. Perfil lipídico, glicemia, insulinemia, hemoglobina glicada, marcadores inflamatórios, lipopolissacarídeos (LPS) e AGEs serão avaliados no sangue de jejum. Será avaliado o sucesso cirúrgico por meio do BAROS (*Bariatric Analysis and Reporting System*). As análises estatísticas serão conduzidas no pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0 para Windows, considerando $p \leq 0,05$.

1. INTRODUÇÃO

1.1. OBESIDADE: EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E TRATAMENTO

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

Na Pesquisa de orçamento familiar (POF) 2008-2009, o excesso de peso corporal foi diagnosticado em cerca de metade dos homens (50,1%) e das mulheres (48,0%) brasileiros. A obesidade foi observada em 14,8% do total de adultos (12,5% dos homens e 16,9% das mulheres) (IBGE, 2010). Mais recentemente, dados da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por

Inquérito Telefônico (VIGITEL) mostrou que no Brasil, o percentual de indivíduos com obesidade aumentou de 11,9%, em 2006, para 17,9% em 2014, sendo classificado em quinto lugar no mundo no ranking de obesidade pela revista Lancet (BRASIL, 2014, NG et al., 2014).

Outro estudo recente que avaliou 68,5 milhões de pessoas em 195 países, incluindo adultos e crianças, entre 1980 e 2015, verificou que a prevalência de sobrepeso e obesidade mais que dobrou em 70 países e continua crescendo nos demais países. No Brasil, o mesmo vem ocorrendo, visto que a prevalência de obesidade foi estimada em 25 a 29,9% e de 15 a 19,9%, em mulheres e homens, respectivamente (AFSHIN et al., 2017). A obesidade pode resultar do desequilíbrio crônico entre ingestão e gasto energético, decorrente de mudanças no perfil alimentar e no decréscimo de atividade física (GONZÁLEZ-MUNIESA et al., 2017). Além disso, evidências sugerem que a inflamação crônica no tecido adiposo pode ter papel importante no desenvolvimento de disfunções metabólicas relacionadas à obesidade (ARMANI et al., 2017).

A microbiota intestinal parece ser outro fator importante no desenvolvimento da obesidade, contribuindo também para o processo inflamatório sistêmico e no desdobramento das suas comorbidades. Diferenças na diversidade dos microrganismos foram observadas em modelos animais, em especial a maior relação entre os filos Bacteroidetes e Firmicutes em eutróficos. No entanto, em humanos a associação entre a razão *Firmicutes/Bacteroidetes* e obesidade ainda não está tão definida uma vez que os resultados são controversos (WALTERS et al., 2014; SANMIGUEL et al., 2015).

A microbiota alterada de indivíduos obesos promove aumento da absorção de calorias extraída dos alimentos (CARDINELLI et al., 2015; KRAJMALNIK-BROWN et al., 2012), devido à maior expressão de transportadores de nutrientes (KRAJMALNIK-BROWN et al., 2012); aumento do estoque de triglicerídeo (TG) em tecido adiposo, devido a supressão do fator adipocitário induzido pelo jejum (Fiaf) ocasionada pelo aumento da lipase lipoproteica (LPL); alteração na regulação do apetite, reduzindo a saciedade devido a diminuição da secreção de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP)-1 e peptídeo YY (PYY), o que promove maior consumo de alimentos (CARDINELLI et al., 2015; KHAN et al., 2016; BOULANGÉ et al., 2016).

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 (CARDINELLI et al., 2015; SANMIGUEL et al., 2015; KHAN et al., 2016; BOULANGÉ et al., 2016). A normalização da barreira intestinal melhoraria a endotoxemia metabólica e, inflamação de baixo grau regularizaria a secreção de hormônios anorexígenos e reduziria os estoques de lipídios em tecido adiposo (PANWAR et al., 2013).

Por se tratar de uma doença complexa e multifatorial, o tratamento da obesidade sucede da mesma forma, devendo ser considerados a interação de genes, ambiente, hábitos alimentares, estilo de vida e fatores emocionais, que pode ser viabilizado com acompanhamento de profissionais de saúde de diferentes áreas de atuação. Atualmente existem três tipos de tratamento para a obesidade: farmacológico, cirúrgico, dietético e estímulo à prática de atividade física, os quais estarão indicados de forma combinada ou não, de acordo com a gravidade do problema e com a presença ou ausência de complicações associadas. Salienta-se que mudanças de estilo de vida e comportamentais são fundamentais para obtenção de sucesso do tratamento (ABESO, 2016; GARVEY et al., 2016).

A indicação da intervenção cirúrgica na obesidade vem crescendo e baseia-se numa análise abrangente de múltiplos aspectos do paciente. A cirurgia bariátrica é atualmente aceita como a única ferramenta eficiente para o tratamento da obesidade mórbida, tendo como objetivo da cirurgia a perda de peso e sua manutenção em longo prazo, com o controle da obesidade relacionada com comorbidades (GARVEY et al., 2016; LI; RICHARD, 2017; QUEVEDO et al., 2017). A oferta de cirurgia bariátrica nos hospitais vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) aumentou de 4.489 cirurgias em 2010 para 7.530 em 2015, um aumento de 67,7% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

São candidatos para o tratamento cirúrgico (cirurgia bariátrica) os pacientes com IMC superior a 40 Kg/m² ou com IMC maior que 35 Kg/m² associado à comorbidades, tais como: HAS, a dislipidemia, o DM2, apnéia do sono, entre outras (SEGAL; FANDIÑO, 2002; NELIGAN; WILLIAMS, 2005). No entanto, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica relata que a cirurgia é contraindicada em casos de pacientes com doenças pulmonares graves, insuficiência renal, lesão acentuada do músculo cardíaco e cirrose hepática, e que não estejam plenamente de acordo com a cirurgia ou que não sejam capazes de apreciar as mudanças que ocorrerão após a mesma, quer por transtornos alimentares, psicológicos ou incapacidade cognitiva.

No pré-operatório da cirurgia bariátrica, o paciente deve ser informado sobre as mudanças pelas quais atravessará, após o procedimento cirúrgico (ROBINSON et al., 2014). No período pós-operatório é exigida a ingestão de dietas com restrição calórica, que se prescritas de forma inadequada e sem orientação da equipe multidisciplinar, por períodos prolongados, podem resultar em distúrbios metabólicos, causando desidratação, desequilíbrio hidroeletrólítico, hipotensão ortostática e aumento da concentração sanguínea de ácido úrico (MECHANICK et al., 2013).

1.2 INFLUÊNCIA DA DIETA NA OBESIDADE: O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL

As tendências de transição nutricional decorrentes da urbanização e industrialização ocorridas neste século direcionam para uma dieta mais ocidentalizada, com aumento da densidade energética, alimentos industrializados e ricos em gorduras, e redução do consumo de frutas, cereais, verduras e legumes, a qual, aliada à diminuição progressiva da atividade física, contribui para o aumento no número de casos de obesidade em todo o mundo (ZOBEL et al., 2016). Em acréscimo, a dieta parece ser um importante modulador da microbiota intestinal ocasionando mudanças significativas, e transitórias, mesmo em períodos curtos de mudança dietética. Esse dado é de profunda importância ao se considerar o consumo alimentar do indivíduo, uma vez que a dieta pode estar diariamente promovendo ou minimizando mudanças na composição da microbiota que sejam metabolicamente indesejadas.

O consumo de proteínas, lipídios, carboidratos digeríveis e não-digeríveis, probióticos e compostos fenólicos parecem ser os principais componentes dietéticos a promover mudanças no microbioma com efeitos secundários sobre o metabolismo do hospedeiro (SINGH et al., 2017). Além de nutrientes específicos, já associados a manutenção de uma microbiota “saudável”, como o caso de fibra dietética, características do padrão alimentar como a diversidade e variedade de alimentos consumidos contribui para maior diversidade de microrganismos (HEIMAN; GREENWAY, 2016). Dessa forma, mudanças no consumo alimentar podem contribuir diretamente para obesidade não apenas pela ingestão energética como pelo consumo de fatores dietéticos que influenciam diretamente sobre o microbioma.

O maior consumo de alimentos ultraprocessados já foi associado com obesidade (LOUZADA et al., 2015; MENDONÇA et al., 2016). Estes alimentos

apresentam maior densidade calórica e menor valor nutricional, contribuindo para maior carga glicêmica e menor saciedade, pela menor quantidade de carboidratos não-digeríveis, que podem contribuir para a manutenção ou agravamento da obesidade ou de suas comorbidades. A alta densidade calórica e palatabilidade dos produtos ultraprocessados, em combinação com comportamentos alimentares associados, prejudicam o gasto energético basal e o controle do apetite, resultando em excesso de consumo (FARDET, 2016). Além da maior densidade calórica, uma dieta com maior participação de alimentos ultraprocessados implica em menor consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados, sendo estes em sua maioria frutas, legumes, verduras, cereais e leguminosas, grupos de alimentos importantes para o fornecimento de vitaminas, minerais, fibras e compostos fenólicos (STEELE et al., 2016).

Os efeitos fisiológicos de compostos fenólicos já foram associados à redução de processos inflamatórios contribuindo positivamente na redução do risco de doenças crônicas e seu consumo inversamente associado com o peso corporal e risco cardiovascular (NOAD et al., 2016; GUO et al., 2017). Em acréscimo, polifenóis interagem diretamente com a microbiota sendo metabolizados por diferentes espécies que, em contrapartida, utilizam suas estruturas glicosiladas como substrato energético para crescerem (TOMÁS-BARBERAN et al., 2016; ESPÍN et al., 2017). A combinação de catequina com frutooligosacarídeos (FOS) na dieta de ratos, por exemplo, diminuiu a razão Firmicutes/Bacteroidetes promovendo controle do peso e redução de leptina sérica comparado aos animais com apenas FOS na dieta (ZHENG et al., 2017).

Em contrapartida, uma dieta com maior consumo de alimentos ultraprocessados pode contribuir para maior quantidade de componentes pró-inflamatórios, como os AGEs. Os AGEs são moléculas bioativas formadas pela reação não-enzimática de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos com os açúcares redutores tendo sua formação nos alimentos afetada pela composição do alimento, presença de lipídios, mas em especial por características relacionadas à técnica de preparo como temperatura, método e tempo de cozimento (URIBARRI et al., 2010).

Os AGEs no organismo modificam proteínas do plasma que podem ligar-se a receptores de AGE (RAGE) na superfície da célula, ativando a sinalização celular e conduzindo ao estado pró-oxidativo e pró-inflamatório, contribuindo negativamente no agravamento de comorbidades como DM2 e HAS (URIBARRI et al., 2015; CLARKE et al., 2016). A forma solúvel do RAGE (sRAGE), presente no plasma, pode se ligar aos

mesmos receptores impedindo a ativação do RAGE. BRIX et al. (2012), já observaram que sRAGE está presente em menor concentração no plasma de indivíduos com obesidade grave, aumentando gradativamente conforme ocorre a perda de peso, inclusive por cirurgia bariátrica.

Além do processo inflamatório *per se*, uma dieta rica em AGE promove aumento de seus marcadores séricos, como carboxi-metil-lisina, estando este associado com mudanças na microbiota intestinal e na adiposidade de camundongos (MARUNGRUANG et al., 2016). No entanto, os trabalhos que avaliaram o efeito de AGEs na dieta sobre a microbiota foram realizados em animais, não sendo clara a relação em humanos e sua consequência na obesidade.

1.3 IMPACTO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA MICROBIOTA INTESTINAL

Recentemente tem-se demonstrado que a microbiota sofre profundas alterações em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica, podendo estas mudanças responsáveis, mesmo que parcialmente, pela melhoria do quadro metabólico do paciente. Em recente meta-análise incluindo 22 artigos os autores indicam uma tendência a redução na abundância de Firmicutes após a cirurgia, sendo este no entanto variável de acordo com o tipo de cirurgia (MAGOULIOTIS et al., 2017). Em acréscimo, indivíduos submetidos ao tratamento cirúrgico para obesidade apresentam maior diversidade de microrganismos quando comparado àqueles com obesidade sem a cirurgia, sendo as mudanças observadas após a cirurgia, diferentes daqueles obtidos por outros tratamentos para perda de peso como a restrição calórica.

As mudanças no perfil da microbiota podem ser observadas a partir do terceiro mês de cirurgia se estendendo até o final do primeiro ano, no entanto, alguns autores sugerem que o Bypass Gástrico em Y de roux (RYGB) pode levar a mudanças ainda mais precoces, ainda na primeira semana após a cirurgia. Além da redução do filo Firmicutes, o aumento de Proteobacterias e Verrucomicrobia (em especial a *Akkermansiamuciniphila*) parece ser um traço comum em pacientes bariátricos, sendo associado à resposta metabólica dos pacientes (ANHE et al., 2017). O aumento de *Akkermansia* também foi observado em camundongos com maior consumo de lignanas, polifenol presente na linhaça (POWER et al., 2016), e em humanos foi associado a redução do vício alimentar pós cirurgia bariátrica utilizando a *Yale Food AddictionScale* (SANMIGUEL et al., 2017).

Apesar da cirurgia bariátrica ser considerada como opção de tratamento para a perda de peso substancial e duradoura em longo prazo, esta não é uma garantia de perda de peso bem sucedida e sustentável. Para todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, educação e manejo clínico são recomendados para prevenir e detectar esse problema (MCGRICE; DON, 2015). Diversos fatores fisiológicos, dietéticos e comportamentais podem favorecer a perda de peso insatisfatória e a mudanças metabólicas distintas. Dessa forma, a avaliação da microbiota intestinal, antes e após o procedimento cirúrgico, e sua relação com a dieta devem ser investigados a fim de identificar quais fatores relacionados ao consumo alimentar estão associadas à mudanças do microbioma que estejam associadas ao melhor prognóstico e melhoria da qualidade de vida após cirurgia bariátrica.

2. JUSTIFICATIVA

A obesidade tem aumentado progressivamente, sendo motivo de preocupação global. As estratégias clínico-nutricionais que vigoram até o momento não são suficientes para controlar este importante problema de saúde pública. A perda de peso sustentável é igualmente difícil de ser alcançada tanto após intervenções dietéticas como cirúrgicas. Nesse cenário, a saúde intestinal, mais especificamente a composição da microbiota intestinal, parece exercer papel central, regulador, sobre o controle metabólico e do peso corporal, surgindo como uma possibilidade terapêutica para a obesidade.

Sabe-se do papel da alimentação na obesidade, particularmente da densidade calórica aumentada, do perfil glicídico e lipídico da dieta. Porém, são escassos os estudos envolvendo seres humanos com obesidade e submetidos à cirurgia bariátrica, cuja microbiota intestinal tenha sido analisada, principalmente associando-a com o consumo alimentar e seus diversos aspectos. Nesse sentido, o presente estudo visa detalhar o consumo alimentar na obesidade e no pós-operatório da cirurgia bariátrica e associar variáveis dietéticas, metabólicas e antropométricas com a microbiota intestinal destes indivíduos. Considerando a amplitude dos objetivos do estudo, o mesmo se torna inédito no meio científico.

3. OBJETIVOS E METAS A SEREM ALCANÇADOS

3.1 Objetivo Geral: Caracterizar a microbiota intestinal de indivíduos com obesidade grave e submetidos à cirurgia bariátrica, associando-a ao consumo alimentar e ao perfil metabólico.

3.2 Objetivos Específicos:

- Descrever o consumo de macronutrientes, micronutrientes e grupos de alimentos (in natura, processados e ultraprocessados) de indivíduos com obesidade grave, e antes e após cirurgia bariátrica;
- Investigar o consumo de compostos fenólicos e de produtos de glicação avançada e associá-los ao consumo de grupos de alimentos;
- Avaliar a microbiota intestinal dos indivíduos com obesidade grave, e antes e após a cirurgia bariátrica;
- Avaliar sintomatologia gastrointestinal de todos os participantes e em todos os períodos avaliados, independente da cirurgia;
- Descrever características do comportamento alimentar que possam se relacionar com mudanças antropométricas, bioquímicas, clínicas e de consumo alimentar;
- Relacionar as características do consumo alimentar com mudanças na microbiota dos pacientes com obesidade e daqueles submetidos à cirurgia bariátrica;
- Analisar as variáveis metabólicas e sua relação com a microbiota intestinal dos pacientes, com e sem cirurgia bariátrica;
- Fornecer evidências para orientações nutricionais direcionadas à melhoria do suporte multidisciplinar no cuidado do paciente com obesidade grave e daqueles submetidos à cirurgia bariátrica.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local e população de estudo

O presente projeto avaliará indivíduos com obesidade grave acompanhados no HUCFF/UFRJ para realização de cirurgia bariátrica pelas técnicas Bypass Gástrico em Y de Roux (RYGB) e Gastrectomia Vertical. O público-alvo será constituído majoritariamente por adultos, de ambos os sexos, sendo a grande maioria do sexo feminino. Segundo dados de abril de 2017, o Programa de Obesidade e Cirurgia

Bariátrica (PROCIBA) possuía cerca de 374 pacientes inscritos, 230 operados e 144 no período pré-operatório. Estes são acompanhados por equipe multidisciplinar composta por médicos, nutricionistas, fisioterapeutas, educadores físicos, psicólogos e assistentes sociais.

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional longitudinal com coleta de dados primários. Os pacientes serão abordados em sala de espera ou contactados via telefone, sendo agendadas reuniões com aqueles que concordarem em participar do estudo. Na reunião, os pacientes serão esclarecidos quanto aos objetivos do estudo e serão convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nesta ocasião eles serão orientados quanto ao preenchimento dos questionários de consumo alimentar e ao procedimento para coleta de amostra de fezes, além do preparo para a coleta de sangue, que ocorrerá na consulta seguinte. Também serão aplicados questionários para coleta de dados socioeconômicos. A avaliação do consumo alimentar, a coleta de sangue, a avaliação antropométrica e a coleta de fezes serão realizadas tanto nos pacientes que serão submetidos à cirurgia bariátrica, quanto naqueles com obesidade que não farão a cirurgia. Para os pacientes submetidos à cirurgia, a coleta de dados se dará em três momentos do estudo: T1: pré-operatório; T2: pós-operatório imediato (6 meses) e T3: pós-operatório tardio (12 meses).

4.3 Avaliação do Consumo Alimentar

As informações de consumo alimentar serão obtidas a partir de Questionário Semiquantitativo de Frequência de Consumo Alimentar validado para a população adulta do Rio de Janeiro, contendo 82 itens, incluindo até três opções de porções padronizadas para o relato das quantidades consumidas e nove opções de frequência, para o relato da frequência de consumo (LOPES et al., 2012) e recordatório de 24 horas (R24h). Para que as informações fossem mais precisas, evitando a subestimação e/ou superestimação das porções dos alimentos consumidos, será utilizado álbum fotográfico para auxiliar na coleta de dados dos inquéritos dietéticos (MONEGO et al., 2013). O QFA é um método retrospectivo, que avalia mudanças recentes no padrão alimentar, permitindo caracterizar e estimar qualitativa e quantitativamente a dieta habitual nos diferentes momentos (MANNATO et al., 2015; WILLETT, 1998). O R24h, que tem por

objetivo obter informações sobre o consumo alimentar atual, no qual todos os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior serão questionados. Serão aplicados dois R24h em cada período do estudo, sendo um presencial e outro por telefone (WILLETT, 1998). A ingestão de energia, macro e micronutrientes será estimada utilizando o programa ERICA REC24h, para o R24h utilizando dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) (BARUFALDI, et al, 2016). Para a avaliação do consumo alimentar fornecido pelo QFA será usada a Tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil (IBGE, 2011). A ingestão usual será estimada utilizando a variabilidade intra-individual ajustada obtida pelo Multiple Source Method (HARTTIG et al., 2011) e a adequação da ingestão de nutrientes será avaliada de acordo com o método proposto pelo Institute of Medicine (IOM, 2000).

Para avaliação do consumo de ultraprocessados, os alimentos registrados serão classificados de acordo com a NOVA (MONTEIRO et al., 2010). A contribuição energética de cada subgrupo de alimentos será calculada para o total de energia consumida. A estimativa de consumo de compostos fenólicos será feita com base na avaliação do consumo alimentar utilizando como banco de dados para o teor de fenólicos nos alimentos a base eletrônica Phenol-Explorer 3.0 (ROTHWELL et al., 2013; NASCIMENTO-SOUZA et al., 2016) e, para a avaliação do consumo de produtos de glicação avançada (AGE), será utilizada base de dados previamente publicada (URIBARRI et al., 2010; SCHEIJEN et al., 2016).

4.4 Avaliação dos sintomas gastrointestinais e da escala de Bristol

A avaliação da presença dos sintomas dor, desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência, ruídos estomacais ou intestinais, e a frequência em que ocorrem será realizada por meio da escala Likert de cinco pontos, que varia de 0 (nunca), 1 ponto (até 2 vezes na semana), 2 pontos (3 ou 4 vezes na semana), 3 pontos (5 e 6 vezes na semana) e 4 pontos (todos os dias da semana), para verificar se a intervenção pode causar algum destes efeitos ou melhorá-los. Os resultados serão avaliados por meio de escore, que consistirá no somatório total da pontuação dos itens avaliados, podendo variar de 0 a 20 pontos (GUYNNET *et al.*, 2009). A escala de Bristol será aplicada para avaliar a consistência das fezes dos participantes, por meio de figuras que ilustram sete diferentes tipos de fezes (HEATON *et al.*, 1992).

4.5 Avaliação antropométrica

A massa corporal será medida em balança plataforma eletrônica Filizola® modelo PersonalLine 200 com capacidade de 200kg e precisão de 50g. Os voluntários serão orientados a ficarem descalços. A estatura será medida com antropômetro portátil Altorexata®, com o indivíduo descalço, pés unidos, braços relaxados e cabeça no plano de Frankfurt (WHO, 1995). O perímetro de cintura será avaliado utilizando fita antropométrica inelástica e inextensível da marca Sanny® no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A medida será realizada em duplicata (WHO, 1988). O perímetro de cintura será avaliado utilizando fita antropométrica inelástica e inextensível da marca Sanny®, na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca (CALLAWAY et al., 1988). O perímetro do pescoço será medido na linha imediatamente superior à cartilagem da tireóide, com o indivíduo mantendo a cabeça no plano de Frankfurt (ISAK, 2001). Para os pacientes que farão a cirurgia, o percentual de perda de peso será calculado nos tempos T2 e T3.

Será calculado o percentual de perda de excesso de peso (% PEP), expresso pela equação: $\%PEP = [(peso \text{ pré-operatório} - peso \text{ atual}) / (peso \text{ pré-operatório} - peso \text{ ideal}) \times 100$. O peso ideal será definido tendo como padrão um IMC médio comum de $24,9 \text{ kg/m}^2$. O excesso de peso será calculado seguinte fórmula: $peso \text{ usual} - peso \text{ ideal} (estatura^2 \times IMC \text{ de } 24,9 \text{ kg/m}^2)$ (DEITEL; GREENSTEIN, 2003).

Para a realização da Bioimpedância Elétrica, será utilizado aparelho Inbody 230®. Os voluntários deverão estar descalços, sem meias, luvas ou objetos de metal. Deverão estar normohidratadas, em jejum, não ter ingerido líquidos, uma hora antes da avaliação; não ter realizado exercícios físicos nas últimas 24 horas e deverão urinar antes da avaliação, segundo as recomendações de Lukaski et al. (1985) e Kile et al (2017).

4.6 Avaliação laboratorial

As coletas de sangue ocorrerão no HUCFF, e as análises serão realizadas no HUCFF e 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. Serão avaliados lipidograma (colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), LDL-c, HDL-colesterol (HDL-c), VLDL-colesterol (VLDL-c)), glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c).

A glicemia (LOTT e TURNER, 1975) e a lipemia (TG, CT e HDL-c) serão 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 será analisada pelo método de Elisa utilizando-se o kit Human Insulin ELISA (Gênese Produtos Diagnósticos) (LIDA et al., 2008).

A RI será estimada por meio do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) (MATHEWS et al., 1985). Será identificada a RI quando HOMA-IR for superior a 4,65 ou índice de massa corporal (IMC) superior a 28,9 kg/m² ou HOMA-IR superior a 3,60 e IMC acima de 27,5 kg/m² (STERN, et al, 2005).

A mensuração da fração solúvel do receptor para AGE (sRAGE) no plasma dos voluntários será realizada pelo método de Elisa utilizando-se o Human RAGE Quantikine ELISA Kit (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) (BRIX et al., 2012). Os marcadores inflamatórios interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e lipopolissacarídeos (LPS) serão quantificados no plasma pelo método de Elisa.

4.7 Análise da microbiota por meio das fezes

A análise da composição da microbiota intestinal será realizada por meio de amostra de fezes, da qual será extraído o DNA das bactérias que compõem a mesma. A quantificação das bactérias presentes na microbiota intestinal por meio das fezes será realizada por PCR em tempo real no laboratório de anaeróbios do Instituto de Microbiologia Paulo Góes (IMPG).

4.7.1 Extração de DNA

Em uma amostra de aproximadamente 200 mg de fezes será extraído o DNA utilizando o kit comercial QIAamp® fast DNA stool mini da Biotech, seguindo as instruções do fabricante.

Para tal, a amostra de fezes receberá diferentes soluções e passará por processos de centrifugação, que tem importante papel na separação do DNA. A primeira solução adicionada ao material irá homogeneizar e promover a lise celular da amostra. A temperatura de 95°C contribuirá para o processo de lise celular das bactérias presentes

na amostra. O processo mecânico obtido pela centrifugação do tubo levará a colisão entre as células, o que promoverá a ruptura das mesmas.

A segunda etapa será a purificação do DNA para que este possa ser analisado pelo PCR em tempo real. As soluções adicionadas à amostra irão digerir as proteínas e reter as impurezas presentes na amostra. O DNA ficará aderido à membrana sílica e será lavado e centrifugado duas vezes a fim de eliminar quaisquer impurezas que possam estar ligadas ao DNA. Deste modo restará apenas o DNA puro que será utilizado para quantificar as bactérias presentes na microbiota intestinal por PCR em tempo real.

4.7.2 PCR em tempo real (qPCR)

O método de qPCR será utilizado para quantificar os principais filos que compõem a microbiota. A reação do qPCR será efetuada em placa de 96 poços Micro Amp Optical 96-Well Reaction Plate (Applied Biosystems), no qual serão colocados 2,5ml de molde de DNA diluído quatro vezes, 12,5ml da solução SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) e 10ml de iniciadores (primers) (Tabela 1) em cada poço. Como controle negativo será realizado uma reação sem o molde de primeira fita.

O resultado bruto será analisado por meio do *software* específico para qPCR, e resultará uma curva logarítmica da intensidade de fluorescência na fase inicial, que será transformada, gradativamente, num platô de saturação. A expressão relativa será determinada pelo método do DCt (BACCHETTI DE GREGORIS *et al.*, 2011).

Tabela 1: Iniciadores utilizados na qPCR.

Grupo ou espécie	Primer	Sequência (5'-3')
Universal	926F	AAACTCAAAGGAATTGACGG
	106R	CTCACRRCACGAGCTGAC
Bacteroidetes	798cfbF	CRAACAGGATTAGATACCCT
	Cfb967R	GGTAAGGTTCTCGCGTAT
Firmicutes	928F-Firm	TGAAACTYAAAGGAATTGACG
	1040FirmR	ACCATGCACCACCTGTC

Actinobacteria	Act920F3	TACGGCCGCAAGGCTA
	Act1200R	TCRTCCCCACCTTCCTCCG
<i>Bifidobacteriumlactis</i>	Bani-tF	TCACGACAAGTGGGTTGCCA
	Bani-tR	GTTGATCGGCAGCTTGCCG

(BACCHETTI DE GREGORIS *et al.*, 2011)

4.8 Avaliação de prática de Atividade Física

A prática de atividade física será avaliada por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire*, IPAQ). A versão utilizada é composta por questões abertas, que permitem estimar o tempo semanal empregado em atividades físicas de intensidade moderada e vigorosa, em diferentes atividades cotidianas, inclusive serviços domésticos e lazer, além do tempo gasto em atividades passivas e de inatividade física cujas informações (HALLAL e VICTORA, 2004).

4.9 Avaliação Global do Resultado Cirúrgico

Os participantes do estudo responderão ao BAROS (*Bariatric Analysis and Reporting System*) após seis e doze meses de cirurgia. O BAROS é um instrumento de avaliação do resultado da cirurgia bariátrica que associa o questionário Moorehead-ArdeltQoL, que aborda aspectos de qualidade de vida como atividade física e auto-estima, com melhora de comorbidades, perda de peso, dentre outros fatores (ORIA; MOOREHEAD, 1998).

4.10 Análises estatísticas

A simetria das distribuições das variáveis contínuas serão testadas por meio do teste Kolmogorov-Smirnov. De acordo com os resultados da análise de simetria, a estatística descritiva poderá incluir médias e respectivos intervalos de confiança de (IC95%) e desvios-padrão, mediana e distribuição percentilar. A comparação entre as variáveis contínuas nos distintos tempos do estudo poderá ser realizada por meio do teste T-pareado ou pelo Wilcoxon signed rank test, dependendo da distribuição dos dados. O teste do qui-quadrado será utilizado para comparar a associação entre as variáveis categóricas. Para avaliar os preditores de mudanças na microbiota intestinal

dos pacientes antes e após a cirurgia, análises de regressão múltipla podem ser realizadas.

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

5. RESULTADOS ESPERADOS

Os resultados gerados no presente estudo contribuirão para esclarecer o papel do consumo alimentar, especialmente, alimentos processados e ultraprocessados, assim como dos compostos fenólicos e AGEs na microbiota intestinal, relacionando os mesmos ao prognóstico pós-operatório da cirurgia bariátrica e a obesidade. Esses resultados poderão subsidiar condutas no âmbito da saúde pública, uma vez que as mudanças alimentares decorrentes desse conhecimento serão de baixo custo e acessíveis. Ademais, o estudo envolverá métodos e conhecimentos científicos atuais agregando dados à literatura científica, visando o melhor entendimento da obesidade e do processo de perda de peso após a cirurgia bariátrica. Espera-se que uma dieta baseada nas premissas da alimentação saudável e adequada, de acordo com as recomendações do Guia Alimentar para a População Brasileira, possa apresentar efeitos positivos na microbiota intestinal e melhores resultados metabólicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFSHIN, A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, v.377, n.1, p.13-27, 2017.
- ANHE F. F. et al., The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefit safter Bariatric Surgery. *Can J Diabetes*, v.41, p.439–447, 2017.
- ARMANI, A., et al. Molecular mechanisms underlying metabolic syndrome: the expanding role of the adipocyte. *FASEB J*. 2017 Jul 13 (Epub ahead of print).
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA 2016 ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4a ed. São Paulo - SP.

BACCHETTI DE GREGORIS, T., et al. Improvement of phylim- and class-specificpromers for real-time PCR quantification of bacterial taxa. *J Microbiol Methods*, v.86, n.3, p.351-356, set. 2011.

BARUFALDI L.A et al. Programa para registro de recordatório alimentar de 24 horas: aplicação no Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes. *Rev Bras Epidemiol*, v.19, n. 2, p. 464-468, 2016.

BOULANGÉ, C.L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*, v.8, n.1, p.42, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRIX, J.M. et al. The soluble form of the receptor of advanced glycation and product sincreases after bariatric surgery in morbid obesity. *Int J Obes*, v. 36 (11), p. 1412-1417, 2012.

CALLAWAY, C.W. et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual*. Human Kinetics: Champaign. p.39-54, 1988.

CARDINELLI, C.S. et al. Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature. *Obes Surg*, v.25, n2, p.346-353, 2015.

CLARKE, R.E. et al. Dietary Advanced Glycation and Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, v. 8, p. 125, 2016.

DEITEL, M.; GREENSTEIN, R. J. Recommendations for reporting weight loss. *Obesity Surgery*, v. 13, n. 2, p. 159–160, 2003.

ESPÍN, J.C., et al. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly)phenols. *Biochem Pharmacol.*, v. 139; p. 82-93, 2017.

FARDET, A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct.*, v.7, p. 2338, 2016.

FRIEDWALD, W.T., et al. Estimation of the concentration flow-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, v.18, n.19, p.499-502, 1972.

GARVEY, W. T., et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY

COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITYEXECUTIVE SUMMARY Complete Guidelines available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>.EndocrPract., v. 22(7), p. 842-884, 2016.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P., et al. Obesity. Nat Rev Dis Primers., v. 3, p. 17034, 2017.

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

GUO, X. et al. Polyphenol Levels Are Inversely Correlated with Body Weight and Obesity in an Elderly Population after 5 Years of Follow Up (The Randomised PREDIMED Study). Nutrients, v.9, p.452, 2017.

HALLAL, P.C., VICTORA, C.G. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Med Sci Sports Exerc., v. 36, n. 3, p. 556, 2004.

HARTTING, U.et al. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. Eur J Clin Nutr, v. 65; p. S87–S91, 2011.

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

HEIMAN, M. L.; GREENWAT, F. L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. Mol Metab, v.5, p.317-320, 2016.

INSTITUTE OF MEDICINE, Food and Nutrition Board (IOM). Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Washington, DC: National Academy Press. 2000.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil.Rio de Janeiro: IBGE 2010. p.130.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008-2009. Tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE ADVANCEMENT OF KINANTHROPOMETRY (ISAK). International Standards for Anthropometric Assessments. 2001.

KRAJMALNIK-BROWN, R. et al. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Prac*, v.27, n.2, p.201-214, 2012.

KHAN, M.J. et al. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: a proposed mechanisms and review of the literature. *J Obes*, 2016:7353642.

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

KYLE, U.G. et al. Composition of the ESPEN working group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. v.23(5), p. 1226-43, 2004.

LI, W.; RICHARD, D. Effects of Bariatric Surgery on Energy Homeostasis. *Can J Diabetes.*, v. 41(4), p. 426-431, 2017

LIDA, T et al. Acute d-psicose administration decreases the glycemic responses to an oral maltodextrin tolerance test in normal adults. *J Nutr Sc Vitam*, v.54, n.6, p.511-514, 2008.

LOPES, T. S. Validade da estimativa da ingestão de energia contra água duplamente marcada. 2012. 223 f. Tese (Doutorado em Ciências Nutricionais) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Rio de Janeiro, 2012.

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, 1975.

LOUZADA, M.L.C. et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Prev. Med.*, v.81, p.9-15, 2015.

LUKASKI, H.C. et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of human body. *Am J Clin Nutr.*, v.41, p.810-17, 1985.

MAGOULIOTIS, D. E., et al. Impact of Bariatric Surgery on Metabolic and Gut Microbiota Profile: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*, v.27, p.1345–1357, 2017.

MANNATO, L.W. et al. Comparison of a short version of the Food Frequency Questionnaire with its long version – a cross-sectional analysis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *São Paulo Medical Journal.*, v. 133, n. 5, p. 414-20, 2015.

MATHEWS, D.R., et al. 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.

MARUNGRUANG et al. Heat-treated high-fat diet modifies gut microbiota and metabolic markers in apoe^{-/-} mice. *NutrMetab*, v.13, p.22, 2016.

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

MCGRICE, M.; DON, P.K. Interventions to improve long-term weight loss in patients following bariatric surgery: challenges and solutions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v.8, p.263–274, 2015.

MECHANICK, J.I., et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and non surgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* (Silver Spring, Md)., v.21(Suppl 1):S1–27, 2013.

MENDONÇA, R. D. A. et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr*, v.104, p.1433–1440, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Blog da Saúde: Cinco coisas que você precisa saber sobre a cirurgia bariátrica no SUS. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/entenda-o-sus/50927-cinco-fatos-que-voce-precisa-saber-sobre-a-cirurgia-bariatrica-no-sushtml.html>. Acesso em: 01 de agosto de 2016.

MONEGO E. et al. Alimentos brasileiros e suas porções: um guia para avaliação do consumo alimentar. 1 ed. Rio de Janeiro, Ed. Rubio, 2013.

MONTEIRO, C.A. et al. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad Saúde Pública*, v.26, p.2039–2049, 2010.

NASCIMENTO-SOUZA, M.A., et al. Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in elderly of Viçosa, Brazil: a population-based study. *Eur J Nutr*. 2016 Nov 21. [Epub ahead of print].

NELIGAN, P.J.; WILLIAMS, N. Nonsurgical and Surgical Treatment of Obesity. *The Medical Clinics of North America*, v.23, n.3, p.501-523, 2005.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. v.384, n.9945, p.766-781, 2014.

NOAD, R. L. et al. Beneficial effect of a polyphenol-rich diet on cardiovascular risk: a randomized control trial. *Heart*, v.102, p. 1371–1379, 2016.

ORIA, H.E; MOOREHEAD, M.K. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg*, v.8(5), p. 487-499, 1998.

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.

POWER, K.A., et al. Dietary flaxseed modulates the colonic microenvironment in healthy C57Bl/6 male mice which may alter susceptibility to gut-associated diseases. *J Nut Biochem* v.28, p.61–69, 2016.

QUEVEDO, M.D.P., et al. Metabolic surgery: gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Transl Gastroenterol Hepatol.*, v. 2, p. 58, 2017.

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, 1973.

ROBINSON, A.H., et al. What variables are associated with successful weight loss outcomes for bariatric surgery after 1 year? *Surg Obes Relat Dis*, v.10, n.4 , p.697–704, 2014.

ROTHWELL, J.A. et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford)*. 2013 Oct 7;2013.

SANMIGUEL, C. et al. Gut microbiome and obesity: a plausible explanation for obesity. *Curr Obes Rep*, v.4, n.2, p.250-261, 2015.

SANMIGUEL, C.P., et al. Surgically induced changes in gut microbiome and hedonic eating as related to weight loss: Preliminary findings in obese women undergoing bariatric surgery. *Psychosom Med.* 2017 (Ahead of print).

SCHEIJEN, J. L. J. M., et al. Analysis of advanced glycation end products in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chem.*, v.190, p.1145–1150, 2016.

SEGAL, A. & FANDIÑO, J. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. *Rev. Bras. Psiquiatr.* v.24, n.3, p.68-72, 2002.

SHEU, S.J. et al. Use of tuf gene-based primers for the PCR detection of probiotic *Bifidobacterium* species and enumeration of bifidobacteria in fermented milk by cultural and quantitative real-time PCR methods. *J Food Sci*, v.75, n.8, p.M521-527, 2010.

SINGH, R.K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*, v.15, p.73, 2017.

STEELE, E.M. et al. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e009892.

STERN, S. E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*, v. 54, n. 2, p. 333-339, 2005.

TOMÁS-BARBERÁN, F.A., et al. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 19, p. 471–476, 2016.

URIBARRI, J. et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*, v.110, n.6 , p.911–916, 2010.

URIBARRI, J. et al. Elevated Serum Advanced Glycation End products in Obese Indicate Risk for the Metabolic Syndrome: A Link Between Healthy and Unhealthy Obesity? *J Clin Endocrinol Metab.*, v.100, p.1957–1966, 2015.

WALTERS, W.A., et al. Meta-analysis of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett.*, v. 588(22), p. 4223-4233, 2014.

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.

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.

WILLETT, W. *Nutritional Epidemiology*. 2 ed., cap. 4-5. New York: Oxford University Press, 1998.

ZHENG, C. et al. Impact and consequences of polyphenols and fructooligosaccharide interplay on gut microbiota in rats. *Food Funct.*, v.8, p.1925, 2017.

ZOBEL, E.H. et al. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep*, v. 5, p. 449–455, 2016.

7. ANÁLISE CRÍTICA DE RISCOS E BENEFÍCIOS

A participação nesta pesquisa é voluntária e a inexistência de remuneração ou benefícios diretos será informada aos participantes. Os resultados da pesquisa serão disponibilizados para todos os voluntários ao final do estudo e entregues pessoalmente.

Os participantes poderão se beneficiar da avaliação antropométrica e orientação nutricional após término do estudo, o que poderia facilitar a perda e manutenção do peso perdido, além da possível melhora no perfil metabólico.

A coleta de sangue poderá causar leve desconforto, semelhante ao ocorrido nas coletas de sangue para exames de rotina. Para minimizar o desconforto, a coleta será feita por profissional devidamente treinado, em ambiente tranquilo. As coletas de dados socioeconômicos e de consumo alimentar não causarão desconforto aos participantes e, para evitar qualquer tipo de constrangimento ou cansaço, os mesmos serão aplicados individualmente e em ambiente tranquilo, com temperatura adequada.

8. DURAÇÃO TOTAL DA PESQUISA

A duração média da pesquisa será de dois anos a partir da aprovação do projeto.

9. RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR E DA INSTITUIÇÃO

Os pesquisadores envolvidos na pesquisa assumem inteira responsabilidade em relação à execução do projeto e preservação dos nomes e dados pessoais (endereço, telefones, números de prontuários) dos voluntários, que serão mantidos em sigilo.

As instituições envolvidas, quais sejam o Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), o Laboratório de Análises Clínicas (LACFAR) e o Instituto de Microbiologia Paulo Góes da UFRJ, serão responsáveis pela cessão do espaço e pelo suporte aos pesquisadores no desenvolvimento de toda a pesquisa.

10. CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA

Não se aplicam.

11. LOCAL DA PESQUISA

O atendimento aos participantes da pesquisa (recrutamento e seleção) será realizado no HUCFF/UFRJ por meio do Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica (PROCIBA). Todas as coletas de sangue serão realizadas por pessoal devidamente treinado, e parte das análises serão realizadas no LACFAR. As análises da microbiota intestinal serão conduzidas no Laboratório de Anaeróbios do Instituto de Microbiologia Paulo Góes. Os LPS serão analisados no Laboratório de bioquímica Nutricional do INJC/UFRJ.

12. DEMONSTRATIVO DA EXISTÊNCIA DE INFRA-ESTRUTURA NECESSÁRIA AO DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA E PARA ATENDER

EVENTUAIS PROBLEMAS RESULTANTES, COM A CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO

O projeto conta com a colaboração dos professores Ana Luísa Kremer Faller e Taís de Souza Lopes professoras do INJC, responsáveis pela avaliação do consumo alimentar e Eliane Lopes Rosado, coordenadora do projeto e envolvida em todas as etapas do mesmo.

O INJC possui equipamentos necessários para a avaliação antropométrica (balança digital, antropômetro e trena antropométrica), de composição corporal e LPS.

Também existe acordo técnico com o LACFAR e Instituto de Microbiologia Paulo Góes, para coletas de sangue e análises bioquímicas, e da microbiota intestinal, respectivamente.

Os participantes do projeto serão selecionados e atendidos no PROCIBA/HUCFF, o qual não terá custo com o projeto, visto que todo o material necessário será custeado pelo pesquisador responsável, que possui recurso do CNPq (edital Universal 432339/2016-7).

13. ACORDO PREEXISTENTE QUANTO À PROPRIEDADE DAS INFORMAÇÕES GERADAS

Não se aplica.

14. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados da pesquisa serão divulgados em eventos científicos, como congressos, jornadas e encontros na área de nutrição ou áreas afins. Também os resultados encontrados serão publicados em revistas científicas indexadas nacionais e/ou internacionais, sejam eles favoráveis ou não.

15. DECLARAÇÃO DOS DADOS COLETADOS

Os dados coletados no estudo serão destinados somente para fins de pesquisa.

16. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Atividades a serem desenvolvidas	2019		2020				2021	
	06-09	10-12	01-03	04-06	07-09	10-12	01-03	04-06

Revisão bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x
Submissão ao CEP	x							
Seleção dos participantes		x	X	x	x			
Avaliação dietética, antropométrica, laboratorial e da ingestão alimentar.		x	X	x	x	x		
Acompanhamento dos participantes submetidos à cirurgia bariátrica		x	X	x	x	x	x	
Qualificação do projeto de mestrado		x						
Análise estatística dos dados					x	x	x	
Preparo de relatórios parcial e final				x				x
Divulgação dos resultados					x		x	x
Defesa da dissertação de mestrado						x		

17. IDENTIFICAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO PROJETO

Pesquisadores responsáveis:

Eliane Lopes Rosado (Dept. Nutrição e Dietética; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ)

Ana Luísa Kremer Faller (Dept. Nutrição e Dietética; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ)

Tais de Souza Lopes (Dept. Nutrição Social e Aplicada; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ)

Pesquisadores colaboradores:

Fernanda Cristina Mattos (nutricionista do PROCIBA do HUCFF da UFRJ)

Regina Maria Cavalcanti Pilotto (professora do Instituto de Microbiologia Paulo Góes da UFRJ).

Leandro Araujo Lobo (professor do Instituto de Microbiologia Paulo Góes da UFRJ).

João Régis Ivar Carneiro (médico do PROCIBA do HUCFF da UFRJ).

Discentes de mestrado e doutorado

Nicia Viana (nutricionista, discente do Programa de Pós Graduação em Nutrição; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ)

Leysimar Siais (nutricionista, discente do Programa de Pós Graduação em Nutrição; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ).

Hilana Moreira Paiva (Nutricionista)

Vivian Coimbra (Nutricionista, discente do Programa de Pós Graduação em Nutrição Clínica; Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ)

18. GRAU DE INTERESSE E COMPROMETIMENTO DE EMPRESAS COM O ESCOPO DA PROPOSTA, QUANDO FOR O CASO

Não se aplica.