

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE**

ISABELA MILITÃO GIMENES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS SOBRE A FORÇA
MUSCULAR APÓS A REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: UM ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO**

DOURADOS-MS

2025

ISABELA MILITÃO GIMENES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS SOBRE A FORÇA
MUSCULAR APÓS A REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: UM ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

Área de concentração: Alimentos, Nutrição e Saúde.
Linha de Pesquisa: Nutrição e Saúde.

Orientador: Profº Drº Ricardo Fernandes.

DOURADOS-MS

2025

AGRADECIMENTOS

Dedico primeiramente a Deus por me conduzir nos momentos difíceis, por me conceder saúde e sabedoria para seguir em frente.

Aos meus pais Nilson e Sueli por serem essenciais na minha vida, por todas as oportunidades que me proporcionaram e por me incentivarem a ser uma pessoa melhor e não desistir dos meus sonhos.

Agradeço ao meu orientador Ricardo Fernandes por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa e apoio prestado para meu crescimento pessoal e profissional.

A todos os meus professores da Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados pela excelência da qualidade técnica de todos os docentes.

Ao meu parceiro Alex Daniel, pelo carinho, amor e incentivo constante. Sou grato por seu apoio, especialmente nos momentos desafiadores, quando até mesmo eu duvidei da minha capacidade de superação.

Aos meus amigos por toda torcida, amparo, palavras de conforto e incentivo para que eu chegasse até aqui.

À Prof^ª. Dra. Adriane Elisabete Antunes de Moraes (UNICAMP) e Prof^ª. Dra. Maria Cláudia Bernardes Spexoto (UFGD) por aceitarem participar da banca de qualificação e ter contribuído com melhorias para esta dissertação.

Agradeço à Prof^ª Dra. Maria Cláudia Bernardes Spexoto (UFGD) e à Prof^ª Dra. Rayana Loch Gomes (UFGD) por aceitarem participar da banca examinadora de defesa da dissertação e por poder contribuir imensamente com esse trabalho.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

G491e Gimenes, Isabela Militao

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS SOBRE A FORÇA MUSCULAR APÓS A REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO [recurso eletrônico] / Isabela Militao Gimenes. -- 2025.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Ricardo Fernandes.

Dissertação (Mestrado em Alimentos, Nutrição e Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2025.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Microbioma gastrointestinal. 2. Músculo esquelético. 3. Dinamometria Manual. 4. Infarto do miocárdio. 5. Doença da Artéria Coronariana.. I. Fernandes, Ricardo. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR ISABELA MILITAO GIMENES, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE".

Aos vinte e quatro dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e cinco, às quatorze horas, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "**Efeito da suplementação de probióticos sobre a força muscular após a revascularização miocárdica: um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo cego**", apresentada pela mestranda Isabela Militao Gimenes, do Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof. Dr. Ricardo Fernandes/UFGD (presidente/orientador), Prof.^a Dr.^a Maria Claudia Bernardes Spexoto/UFGD (membro titular interno), Prof.^a Dr.^a Rayana Loch Gomes/UFGD (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após a candidata ter apresentado a sua Dissertação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados/MS, 24 de fevereiro de 2025.

Documento assinado digitalmente
gov.br RICARDO FERNANDES
Data: 25/02/2025 00:27:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Fernandes
Presidente/orientador

Documento assinado digitalmente
gov.br MARIA CLAUDIA BERNARDES SPEXOTO
Data: 24/02/2025 17:53:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Maria Claudia Bernardes Spexoto
Membro Titular Interno

Documento assinado digitalmente
gov.br RAYANA LOCH GOMES
Data: 24/02/2025 19:28:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Rayana Loch Gomes
Membro Titular Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br ISABELA MILITAO GIMENES
Data: 21/03/2025 14:33:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Mestranda Isabela Militão Gimenes

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de mestrado trata-se do recorte de uma pesquisa temática intitulada: **“Efeito da suplementação de probióticos sobre marcadores inflamatórios e do risco cardiovascular, indicadores do estado nutricional, parâmetros clínicos e sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos com doenças cardiovasculares.”** Está vinculada à linha de pesquisa “Intervenções nutricionais em doenças crônicas” do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Nutrição e Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) (<https://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/585706>), que tem como líder o professor orientador deste trabalho e conta com a participação de graduandos(as) e mestrando(as) do Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da UFGD (PPGANS-UFGD), além de parceiros(as) de outros Programas de Pós-graduação da UFGD, de empresas e de outras instituições de ensino.

Este documento está estruturado em elementos pré-textuais, introdução, revisão da literatura, justificativa, objetivos, materiais e métodos, artigo completo, considerações finais, referências, apêndices e anexos. A estruturação supramencionada está em acordo com o manual de apoio para elaboração da dissertação de Mestrado do PPGANS-UFGD, disponível no seguinte link: https://files.ufgd.edu.br/arquivos/arquivos/78/POS-GRADUACAO-ALIMENTOS-NUTRICAOSAÚDE/Manual%20para%20escrita%20da%20dissertac%CC%A7a%CC%83o%20PPGANS_turmas%20a%20partir%20de%202020.pdf

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) é uma condição inflamatória desencadeada por fatores de risco não modificáveis e modificáveis. Evidências apontam que o desequilíbrio quantitativo e/ou funcional da microbiota intestinal tem papel significativo na patogênese desta doença, a qual está associada a perturbações inflamatórias que podem ocasionar distúrbios metabólicos e imunológicos, com repercussão muscular. Nesse contexto, tem-se investigado o uso de probióticos como terapia adjuvante em doenças cardiovasculares, visando reduzir o estado pró-inflamatório. No entanto, o efeito dos probióticos na força muscular em seres humanos ainda é pouco conhecido. Este estudo tem por objetivo investigar o efeito da suplementação de probióticos na força de prensão manual (FPM) em indivíduos submetidos a revascularização miocárdica. Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, de braços paralelos, placebo controlado e triplo-cego, tendo como público-alvo adultos e idosos de ambos os sexos, após a cirurgia de revascularização miocárdica decorrente de infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, em um hospital de referência cardiovascular no município de Dourados-MS. Os participantes foram randomizados em grupo intervenção (*Lactobacillus paracasei* CCT 7861, *Lactobacillus rhamnosus* CCT 7863, *Lactobacillus acidophilus* CCT 7947, *Bifidobacterium lactis* CCT 7858) e controle (placebo: maltodextrina), suplementados durante 12 semanas. A coleta de dados incluiu a aplicação de um questionário contendo dados sociodemográficos e clínicos no momento inicial do estudo, a avaliação da força muscular (desfecho primário), de indicadores antropométricos (desfechos secundários), de sintomas gastrointestinais, do formato e consistência das fezes, do nível de atividade física e da ingestão alimentar atual, nos dois momentos do estudo. Para todas as análises, o nível de significância adotado foi de 5%. Este estudo foi registrado na plataforma online “Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC)”. Identificação: RBR6ztyb7. Um total de 45 participantes de ambos os sexos participaram da pesquisa (probiótico: 22 e placebo: 23). A maioria era do sexo masculino (73,3%), idosos (57,8%), fumantes atuais (66,7%), com doenças cardiovasculares prévias conhecidas (48,8%). Não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos nos momentos basal e final para nenhuma das variáveis de caracterização, incluindo o nível de atividade física, a ingestão dietética e indicadores antropométricos. Após 90 dias de suplementação, a FPM não apresentou diferença significativa entre os grupos, considerando toda a amostra. Da mesma forma, a adesão à suplementação foi semelhante entre os participantes ($p = 0,990$), sem relatos de efeitos adversos. No entanto, ao analisar especificamente o subgrupo de homens com idade igual ou superior a 50 anos, classificados

com baixa FPM no momento basal (probiótico: n = 14; placebo: n = 16), observou-se um aumento significativo da FPM no grupo de intervenção em comparação ao grupo placebo após o período de suplementação (diferença média: 4,6 kgf; p = 0,044). Em conclusão, na análise envolvendo toda a amostra, não houve diferenças significativas. Entretanto, a suplementação de probióticos por 90 dias aumentou a força muscular na mão não dominante em homens com 50 anos ou mais e baixa força muscular, após a cirurgia de revascularização miocárdica.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal. Músculo esquelético. Dinamometria Manual. Infarto do miocárdio. Aterosclerose. Doença da Artéria Coronariana.

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) is an inflammatory condition triggered by non-modifiable and modifiable risk factors. Evidence suggests that quantitative and/or functional imbalance of the intestinal microbiota performance a significant role in the pathogenesis of this disease, which is associated with inflammatory disorders that can cause metabolic and immunological disorders, with muscular repercussions. In this context, the use of probiotics as adjuvant therapy in cardiovascular diseases has been investigated, aiming to reduce the pro-inflammatory state. However, the effect of probiotics on muscle strength in humans is still poorly understood. This study aims to investigate the effect of probiotic supplementation on handgrip strength in individuals undergoing myocardial revascularization. This is a randomized, parallel-arm, placebo-controlled, triple-blind clinical trial targeting adults and elderly individuals of both sexes after coronary artery bypass grafting due to acute myocardial infarction with ST-segment elevation in a cardiovascular referral hospital in the city of Dourados-MS. Participants were randomized into intervention groups (*Lactocaseibacillus paracasei* CCT 7861, *Lactocaseibacillus rhamnosus* CCT 7863, *Lactocaseibacillus acidophilus* CCT 7947, *Bifidobacterium lactis* CCT 7858) and control groups (placebo: maltodextrin), supplemented for 12 weeks. Data collection included the application of a questionnaire containing sociodemographic and clinical data at baseline, assessment of muscle strength (primary outcome), anthropometric indicators (secondary outcomes), gastrointestinal symptoms, stool shape and consistency, physical activity level, and current dietary intake at both study time points. For all analyses, the significance level adopted was 5%. This study was registered on the online platform “Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC)”. Identification: RBR6ztyb7. A total of 45 participants of both sexes participated in the research (probiotic: 22 and placebo: 23). The majority were male (73.3%), elderly (57.8%), current smokers (66.7%), and with known previous cardiovascular diseases (48.8%). No significant differences were identified between the groups at baseline and final time points for any of the characterization variables, including physical activity level, dietary intake, and anthropometric indicators. After 90 days of supplementation, handgrip strength (HGS) did not show significant differences between groups, considering the entire sample. Likewise, adherence to supplementation was similar among participants ($p = 0.990$), with no reports of adverse effects. However, when specifically analyzing the subgroup of men aged 50 years or older, classified as having low HGS at baseline (probiotic: $n = 14$; placebo: $n = 16$), a significant increase in HGS was observed in the intervention group compared to the placebo group after the supplementation period (mean

difference: 4,6 kgf; $p = 0.044$). In conclusion, in the analysis involving the entire sample, there were no significant differences. However, probiotic supplementation for 90 days increased muscle strength in the non-dominant hand in men aged 50 years or older with low muscle strength, after myocardial revascularization surgery.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome. Skeletal muscle. Manual Dynamometry. Myocardial Infarction. Atherosclerosis. Coronary Artery Disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Taxa de óbitos por doença isquêmica do coração, a cada 100 mil habitantes	16
Figura 1 (artigo).	Fluxograma do estudo	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características basais dos participantes	57
Tabela 2.	Ingestão dietética e nível de atividade física dos participantes	59
Tabela 3.	Indicadores antropométricos dos participantes	60
Tabela 4.	Medidas de força muscular dos participantes.	64
Tabela 5.	Força de preensão manual entre homens com idade igual ou superior a 50 anos, de acordo com a adequação dos pontos de corte, conforme proposto por Cruz-Jentoft <i>et al.</i> e Delinocente <i>et al.</i>	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Composição da intervenção	37
-------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
CC	Circunferência da cintura
CP	Circunferência da panturrilha
CB	Circunferência do braço
CMB	Circunferência muscular do braço
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doenças cardiovasculares
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCB	Dobra cutânea bicipital
DCSE	Dobra cutânea subescapular
DCSI	Dobra cutânea suprailíaca
DCT	Dobra cutânea tricipital
DIC	Doença isquêmica do coração
DM2	Diabetes tipo 2
EMAP	Espessura do músculo adutor do polegar
FPM	Força de preensão manual
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
GC	Gordura corporal
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IMMEA	Índice de massa muscular esquelética apendicular
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos
MET	Equivalente metabólico
MMEA	Massa muscular esquelética apendicular
NF-κB	Fator de transcrição nuclear kappa B

OTU	Unidades taxonômicas operacionais
PCR	Proteína C-reativa
SIM/DATASUS	Sistema de Informações de Mortalidade/Departamento de Informática do SUS
TMAO	Trimetilamina-N-óxido
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFC	Unidades Formadoras de Colônia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Doença arterial coronariana	19
2.1.1 Epidemiologia	19
2.1.2 Patogênese	19
2.2 Infarto agudo do miocárdio	21
2.3 Força muscular na recuperação cardíaca	23
2.4 Relação entre microbiota intestinal e o estado nutricional	25
2.5 Probióticos	28
2.5.1 Efeitos dos probióticos na força muscular	30
3 JUSTIFICATIVA	33
4 OBJETIVOS	34
4.1 Objetivo geral	34
4.2 Objetivos Específicos	34
5 MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1 Delineamento do estudo	35
5.2 Critérios de elegibilidade e local do estudo	35
5.3 Cálculo do tamanho da amostra	35
5.4 Protocolo do estudo	36
5.4.1 Randomização, cegamento e ocultamento da alocação	36
5.4.2 Momentos do estudo	37
5.4.3 Caracterização da intervenção e do placebo	37
5.4.4 Desfechos	38
5.5 Instrumentos e técnicas de coleta de dados	38
5.5.1 Força de prensão manual	38
5.5.2 Indicadores antropométricos	39
5.5.3 Índice de massa muscular esquelética apendicular	40
5.5.4 Avaliação indireta da atividade física	41
5.5.5 Quantificação da ingestão dietética atual	41
5.5.6 Escala de sintomas gastrointestinais e classificação das fezes	42

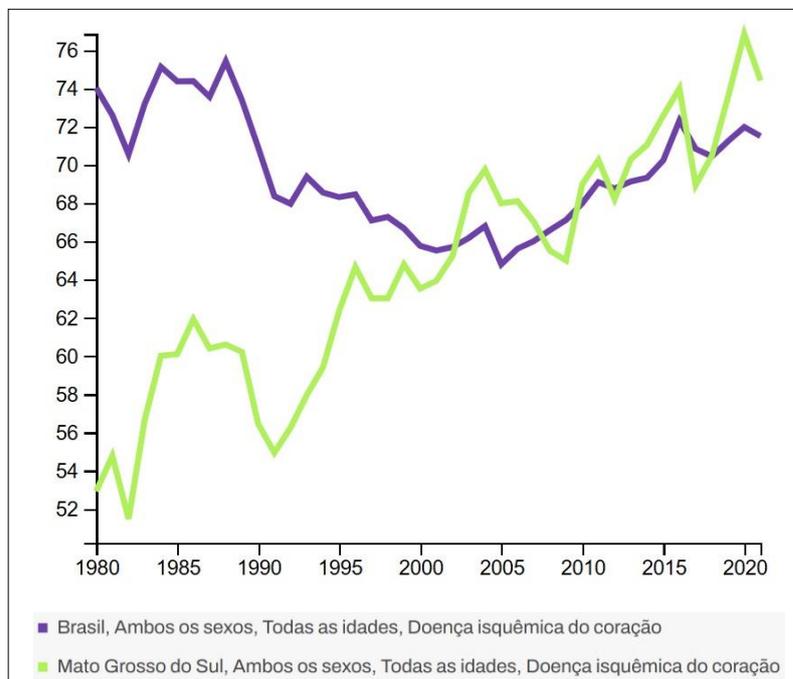
5.5.7 Fração de ejeção ventricular	42
5.6 Procedimentos éticos da pesquisa	43
5.7 Tratamento e análise dos dados	43
6 ARTIGO	44
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
REFERÊNCIAS	80
APÊNDICES	88
APÊNDICE A - Orientações aos participantes durante o período da suplementação	89
APÊNDICE B - Caracterização dos indivíduos	90
APÊNDICE C - Recordatório Alimentar 24h	91
APÊNDICE D - Formulário para registro de ingestão do suplemento	92
APÊNDICE E - Avaliação antropométrica do estado nutricional	94
APÊNDICE F - Termo de consentimento livre e esclarecido	95
ANEXOS	99
ANEXO A - Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) – Versão longa	100
ANEXO B - Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS)	104
ANEXO C - Escala de Bristol	106
ANEXO D - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	107
ANEXO E - Checklist CONSORT	108

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam o principal grupo causador de óbitos em nível global, resultando em mortes precoces, diminuição da qualidade de vida e consequências negativas tanto do ponto de vista econômico quanto social (Oliveira *et al.*, 2022; WHO, 2017). Entre elas, as doenças cardiovasculares (DCV) ocupam a primeira posição no ranking de mortes no Brasil, tendo acometido 374.764 indivíduos no ano de 2021 (Mensah *et al.*, 2023; GBD, 2024).

Conforme dados do estudo *Global Burden of Disease*, no Brasil, houve redução na taxa de mortes devido à doença isquêmica do coração (DIC), englobando a doença arterial coronariana (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca, partindo de 74,03 para 71,50 indivíduos a cada 100 mil habitantes entre 1980 e 2021 (GBD, 2024). Por outro lado, em Mato Grosso do Sul, houve aumento na taxa de mortes devido à DIC, partindo de 52,91 para 74,41 indivíduos a cada 100 mil habitantes entre 1980 e 2021, um aumento de 40,6% (Figura 1).

Figura 1 – Taxa de óbitos por doença isquêmica do coração, a cada 100 mil habitantes.



Fonte: GBD, 2024.

A DAC, um subtipo da DIC, é definida como uma estenose superior a 50% de um vaso coronário epicárdico com base em testes angiográficos ou de diagnóstico funcional (Mensah *et al.*, 2023), ocasionada pela exposição crônica a fatores de risco não modificáveis, como

genética, idade, sexo e doenças relacionadas (hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes tipo 2 (DM2) e dislipidemias), e fatores modificáveis, como dietas hipercalóricas, sedentarismo, obesidade e tabagismo (Knuuti *et al.*, 2020; Roth *et al.*, 2020; Faludi *et al.*, 2017). A DAC pode evoluir para eventos cardiovasculares adversos graves, como o IAM (Thygesen *et al.*, 2018).

Esses fatores estão relacionados a um processo pró-inflamatório e pró-trombótico de forma persistente, seja por causa ou consequência. Concentrações elevadas de mediadores inflamatórios estão relacionadas à diminuição de massa e força musculares (Grosicki; Fielding; Lustgarten, 2018). Dentre os métodos de avaliação da força muscular, a força de preensão manual (FPM) obtida por dinamometria é frequentemente utilizada em indivíduos saudáveis ou com doenças. É considerada um indicador de saúde, pois permite avaliar a incapacidade, sarcopenia e morbimortalidade (Núñez-Cortés *et al.*, 2022).

Além das disfunções imunológicas e metabólicas em indivíduos com DAC e sua associação com a FPM, um fator que tem sido investigado nos últimos anos como promotor das DCVs é o desequilíbrio da microbiota intestinal (Vahed *et al.*, 2018). A exposição crônica ao estresse, sedentarismo, dietas ricas em gordura saturada e açúcares, pobres em fibras e uso de antibióticos, conduz a profundas alterações na composição e/ou funcionalidade da microbiota intestinal, denominada disbiose intestinal. Esta desarmonia na microbiota tem um papel importante no desenvolvimento e progressão do processo aterosclerótico por meio de diferentes vias, como o crescimento excessivo de patógenos, a perda da integridade e ruptura da barreira epitelial, endotoxemia e inflamação sistêmicas (Vahed *et al.*, 2018).

Ademais, a disbiose intestinal tem surgido como um fator de risco para o declínio muscular relacionado à idade, através da modulação da composição e da função do músculo esquelético, além do aumento da permeabilidade intestinal, com a passagem de endotoxinas e outros metabólitos microbianos para a circulação. Estes promovem a inflamação crônica e alterações no músculo esquelético, características do fenótipo muscular do envelhecimento (Grosicki, Fielding, Lustgarten, 2018; Prokopidis *et al.*, 2021).

Recentemente, estratégias para a modulação da microbiota intestinal vêm sendo estudadas como uma medida de prevenção para a DAC e suas consequências, como o IAM, além da baixa força muscular associada à disbiose intestinal (Talmor-Barkan; Kornowski, 2017). Dentre essas abordagens, os probióticos parecem trazer benefícios por meio da sua capacidade de modulação imunológica e metabólica, possibilitando o re-equilíbrio quantitativo e funcional da microbiota intestinal e benefícios tanto para a saúde cardiovascular quanto para a saúde muscular desses indivíduos (Vahed *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática, que incluiu 24 estudos, demonstrou que, em seres humanos, a suplementação com probióticos pode contribuir para o aumento da força e da massa muscular total (Prokopidis *et al.*, 2023), porém a evidência ainda em humanos é incerta devido à alta variabilidade da população alvo dos estudos, ao moderado e alto risco de viés da maioria dos estudos, além do fato de que nenhum estudo avaliou a suplementação após eventos cardiovasculares adversos maiores, como o IAM, o qual está relacionado com a redução da capacidade funcional e da qualidade de vida do paciente (Da Silva Bauer *et al.*, 2023). Além disso, apenas três estudos avaliaram a força muscular pelo método de dinamometria, sendo apenas um estudo em DCVs. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é avaliar o efeito da suplementação de probióticos sobre a força muscular em indivíduos submetidos a revascularização miocárdica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença arterial coronariana

2.1.1 Epidemiologia

A DAC é uma doença cardiovascular considerada a maior causa de mortalidade em países em desenvolvimento e desenvolvidos (Faludi *et al.*, 2017). É caracterizada pela redução ou obstrução do fluxo sanguíneo de vasos coronários epicárdicos em resposta à estenose moderada ou grave (> 50%), com base em testes angiográficos ou de diagnóstico funcional (Mensah *et al.*, 2023). O principal causa é a aterosclerose das coronárias, uma condição crônica que progride de uma fase assintomática até angina estável, angina instável e IAM (Oliveira *et al.*, 2024)

No ano de 2019, o Brasil tinha mais de 4 milhões de indivíduos com DAC e a prevalência bruta por sexo a cada 100 mil habitantes passou de 0,99 para 1,85% entre os anos de 1990 e 2019, principalmente devido ao crescimento e envelhecimento da população (Roth *et al.*, 2020). No mesmo ano, ocorreram 171.246 mortes provenientes de DAC no Brasil, número correspondente a 12% das mortes no país. Segundo o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM/DATASUS), a DAC foi responsável por 32,3% da taxa de mortalidade proporcional por doenças cardiovasculares no Brasil (Oliveira *et al.*, 2022).

Em todas as unidades federativas, exceto Amazonas, a DAC foi a principal causa de mortes, sendo que o estado de Mato Grosso do Sul foi o 9º maior em taxa bruta de mortalidade estimada (187,8 por 100 mil habitantes) no ano de 2020, embora tenha sido o maior na região centro-oeste (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2024). Além disso, a DAC foi a principal causa de mortalidade no sexo masculino e feminino no Brasil na década passada (Oliveira *et al.*, 2024).

2.1.2 Patogênese

A exposição a fatores de risco modificáveis e não modificáveis tem sido estabelecido na etiologia e progressão da DAC. Dentre os fatores que não podem ser modificados incluem: histórico familiar de DAC, idade avançada e gênero, sendo o sexo masculino o grupo de maior risco. Por outro lado, entre os fatores modificáveis para DAC, destacam-se: dietas hipercalóricas ricas em gorduras saturadas e carboidratos refinados, sedentarismo, sobrepeso,

obesidade, tabagismo, estresse psicossocial devido à carga excessiva de trabalho, além de DCNTs, tais como DM2, HAS e dislipidemias (Malakar *et al.*, 2019).

Na década passada até os dias atuais, houve um aumento expressivo no número de estudos pré-clínicos e clínicos que estabeleceram conexões entre alterações na microbiota intestinal e a disfunção endotelial vascular. Uma microbiota intestinal diversificada é vital para a saúde humana, pois contribui na regulação do metabolismo energético do indivíduo, no sistema imunológico, na função endócrina e neurológica e na capacidade de neutralizar endotoxinas e patógenos (Choroszy *et al.*, 2022). Por outro lado, a predominância de táxons bacterianos específicos na microbiota intestinal está relacionada à maior disponibilidade de produtos bacterianos que influenciam o estado fisiológico das células hospedeiras, com atenção especial à trimetilamina-N-óxido (TMAO) e aos lipopolissacarídeos (LPS). Como consequência, pode haver o comprometimento da integridade da barreira intestinal e o extravasamento destes produtos para a corrente sanguínea, contribuindo para a ativação de processos inflamatórios e para o início e progressão da aterosclerose (Choroszy *et al.*, 2022).

A exposição a esses fatores contribui para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas na camada íntima dos vasos arteriais, principalmente as artérias aorta, cerebrais e coronárias, através do acúmulo de gordura ou material fibroso (Libby *et al.*, 2019). Esse processo ocorre em três fases principais: iniciação, progressão e complicações. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) se acumula facilmente em lesões no endotélio vascular, pois há o aumento da permeabilidade da túnica íntima, facilitando sua retenção para o espaço subendotelial. Ao serem retidas, as partículas de LDL passam por oxidação, tornando-se imunogênicas. Com isso, surgem moléculas de adesão na superfície do endotélio, responsáveis por atrair os monócitos e linfócitos para a parede arterial. Estes, induzidos por proteínas quimiotáticas, migram para o espaço subendotelial, onde os monócitos se diferenciam em macrófagos e captam as LDL oxidadas, chamadas de células espumosas, os componentes iniciais da aterosclerose (Libby *et al.*, 2019; Libby, 2021).

Outros mediadores inflamatórios promovem a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima das artérias, atuando também na captação de LDL. Essas células produzem fatores de crescimento, matriz extracelular e citocinas, e o resultado disso é uma placa aterosclerótica com capa fibrosa (Libby, 2021). A partir disso, pode ocorrer a ruptura da capa fibrótica tênue e exposição de material lipídico trombogênico, reduzindo o fluxo sanguíneo, facilitando uma isquemia tecidual e formação de um trombo, denominado aterotrombose, principal complicação da aterosclerose. Essa ruptura das placas ateroscleróticas

é a causa mais frequente de trombose aguda, resultando em uma oclusão do vaso e a ocorrência de um evento isquêmico potencialmente fatal, como o IAM (Libby *et al.*, 2019; Libby, 2021).

2.2 Infarto agudo do miocárdio

O IAM é definido como uma morte muscular miocárdica devido à isquemia prolongada (Thygesen *et al.*, 2018). Pode ser classificado em dois principais subtipos: com supradesnivelamento do segmento ST, quadro em que ocorre a obstrução completa da passagem do fluxo sanguíneo na parede da artéria, ocasionando a necrose do músculo cardíaco, e sem supradesnivelamento do segmento ST, quadro em que ocorre redução do fluxo sanguíneo através da obstrução parcial na parede da artéria, sem afetar todo o músculo cardíaco (d’Almeida; Zuchinali; Souza, 2018). Além destes subtipos, o IAM pode assumir diferentes classificações baseadas em diferenças patológicas, clínicas e prognósticas, juntamente com diferentes estratégias de tratamento (Thygesen *et al.*, 2018).

O termo IAM deve ser utilizado quando há lesão miocárdica aguda com evidência clínica de isquemia aguda do miocárdio e com detecção de um aumento e/ou queda nos valores de troponina cardíaca com pelo menos um valor acima do limite superior de referência do percentil 99 e pelo menos um dos seguintes (Thygesen *et al.*, 2018):

- Sintomas de isquemia miocárdica;
- Novas alterações isquêmicas no eletrocardiograma;
- Desenvolvimento de ondas Q patológicas;
- Evidência de imagem de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de motilidade regional da parede, em um padrão consistente com uma etiologia isquêmica;
- Identificação de um trombo coronário por angiografia ou autópsia, quando o IAM foi causado por ruptura da placa aterosclerótica (IAM do tipo 1).

Entre os principais sintomas, estão a dor retroesternal de pressão, que pode irradiar para a mandíbula, ombro, costas ou braço e que, normalmente, é acompanhada de queimação de forte intensidade, dispneia, sudorese, náuseas e vômitos. Estes sintomas persistem por vários minutos e são frequentemente desencadeados por refeições pesadas, estresse emocional, esforço físico ou exposição ao frio (Malakar *et al.*, 2019).

O tratamento do IAM envolve uma abordagem multidisciplinar de emergência, com o objetivo de restabelecer o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias afetadas, minimizar o dano ao coração e evitar complicações futuras. Dentre as opções terapêuticas atualmente disponíveis,

incluem-se o uso de medicamentos (antiplaquetários, analgésicos e nitratos), intervenção percutânea coronária e cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM), sendo esta um dos procedimentos realizados pelos cirurgiões cardíacos após tentativas não controladas da angina e elevada obstrução das artérias (Mack *et al.*, 2021).

A CRVM consiste em desobstruir as artérias afetadas por meio de um desvio do fluxo sanguíneo do vaso para o músculo cardíaco através da criação de uma ponte aorto-coronária. Além disso, a CRVM também visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aliviando os sintomas associados à doença cardíaca, como fadiga, dor no peito e falta de ar (Almeida *et al.*, 2020). A restauração do fluxo sanguíneo adequado para o miocárdio pode evitar a dilatação do ventrículo esquerdo e sua remodelação, evitando o avanço para a insuficiência cardíaca e o óbito (Santos *et al.*, 2018).

O tratamento não medicamentoso após a CRVM envolve mudanças no estilo de vida, suspensão do tabagismo, prática de atividade física, monitoramento da hipertensão arterial e da glicemia, assim como a adoção de um padrão alimentar que incentiva a ingestão de frutas, hortaliças, leguminosas, cereais integrais, lácteos desnatados, peixes, aves e oleaginosas, mas limita a quantidade de açúcares simples, sódio e ácidos graxos saturados e trans, encontrados, principalmente, nas carnes vermelhas e processadas, vísceras, bebidas açucaradas e em alimentos ultraprocessados (Lari *et al.*, 2021).

Algumas limitações estão envolvidas na redução da qualidade de vida após o IAM, especialmente as sequelas físicas e funcionais que afetam a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes em desempenhar atividades laborais, domésticas e sexuais (Du *et al.*, 2020). Em uma revisão sistemática que reuniu informações de 84 mil indivíduos após o IAM, as mudanças que ocorreram com maior frequência foram aquelas relacionadas às funções físicas, mobilidade, dor, ansiedade e depressão, tais como: fadiga, angina, falta de ar, sintomas de transtorno de estresse pós-traumático, disfunção erétil, restrições financeiras e laborais. Além disso, os autores analisaram o efeito benéfico da reabilitação por meio de exercícios supervisionados na melhoria da qualidade de vida, tanto em aspectos físicos quanto mentais, com resultados favoráveis (Nammur *et al.*, 2021).

Estudos demonstram que as alterações metabólicas e hemodinâmicas ocasionadas por eventos cardiovasculares levam ao descondicionamento físico, atrofia e enfraquecimento muscular, causados por lesões neuromusculares associadas a fatores como anestesia e medicamentos (Santos *et al.*, 2018; Poggiogalle *et al.*, 2019; Ramírez *et al.*, 2023). A capacidade funcional muscular é influenciada pela atividade proprioceptiva, inervação motora, resistência, execução de ciclos de alongamento/encurtamento e mobilidade das articulações. Quando um

ou mais desses elementos são afetados, ocorre atrofia de maneira progressiva, prejudicando a qualidade de vida cotidiana, levando ao sedentarismo e influenciando na morbidade e mortalidade do indivíduo (Santos *et al.*, 2018; Poggiogalle *et al.*, 2019; Ramírez *et al.*, 2023). Por outro lado, fatores que exercem influências positivas englobam a existência de uma boa renda familiar, a participação e conclusão do programa de reabilitação cardíaca, o apoio social e a habilidade de saber lidar com a condição (Du *et al.*, 2020).

2.3 Força Muscular na Recuperação Cardíaca

As cirurgias cardíacas são procedimentos de alta complexidade que podem ocasionar complicações no período pós-operatório e comprometimento na funcionalidade do indivíduo, levando ao aumento da dependência, redução da autonomia e da qualidade de vida, com consequências desfavoráveis ao prognóstico do paciente (Da Silva Bauer *et al.*, 2023). Adicionalmente, as cirurgias cardíacas são procedimentos que causam estresse significativo ao corpo. Considerando as limitações dos atuais escores de risco cardiovascular em abordar medidas que considerem a função muscular ao longo do tempo, há espaço para aprimoramentos na modelagem da avaliação de riscos e no acompanhamento desses pacientes. Parâmetros de avaliação que consigam quantificar mudanças funcionais e orgânicas nos períodos pré e pós-operatórios tornam-se cruciais tanto para compreender a dinâmica do processo terapêutico quanto para planejar intervenções necessárias, potencialmente prevenindo o surgimento de limitações funcionais (Silva *et al.*, 2023).

Vale destacar que a dinamometria manual é um método capaz de avaliar a capacidade funcional da força muscular em diversos contextos, incluindo pessoas hospitalizadas e não hospitalizadas com doenças, devido à sua facilidade de mensuração, tendo sido cada vez mais estudado quanto à sua capacidade de prever a mortalidade e o prognóstico clínico (Silva *et al.*, 2023).

Um estudo de coorte (*Prospective Urban Rural Epidemiology* - PURE) realizado na China, incluiu 39.862 participantes com acompanhamento médio de oito a nove anos. Dentre os pontos importantes do estudo, vale destacar que 1.822 participantes desenvolveram DCV grave e 1.250 mortes sucederam (388 devido à IAM, AVC e insuficiência cardíaca). Além disso, independentemente da presença de hipertensão, a redução nos níveis de força de prensão manual (FPM) esteve associado ao aumento significativo nas taxas de mortalidade por todas as causas, mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) e eventos cardiovasculares relevantes. Em todos os estratos de força de prensão, os participantes com hipertensão apresentaram taxas

de eventos de morte superiores em comparação aos não hipertensos. As menores taxas de mortalidade por todas as causas (1,48%), mortalidade por DCV (0,23%) e eventos cardiovasculares importantes (1,79%) foram observadas no grupo com FPM elevada e ausência de hipertensão (Liu *et al.*, 2021).

No Brasil, um estudo de coorte retrospectivo realizado no sul do país com 548 pacientes submetidos a cirurgias cardíacas entre 2017 e 2018, avaliou as limitações funcionais antes, durante e após a cirurgia cardíaca (Da Silva Bauer *et al.*, 2023). A fragilidade foi avaliada por cinco domínios: baixo nível de atividade física (estimativa de múltiplos equivalentes metabólicos - MET), fraqueza muscular (FPM por dinamometria), lentidão (teste de velocidade da marcha), fadiga autorreferida (escala de depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) e perda de peso. O estudo mostrou que 29,4% das cirurgias foram decorrentes de IAM anterior e, destes, 40% apresentaram limitações funcionais pré-operatórias, intraoperatórias e pós-operatórias. Da mesma forma, a fraqueza muscular elevou a chance de limitação funcional em 54% (OR 1,54; IC95%: 1,08 - 2,20).

Além disso, um dos fatores de risco para o aumento das limitações físicas é o avanço da idade, visto que idosos são responsáveis pela maioria das internações por IAM quando comparados a adultos (Özdoğan *et al.*, 2022). O envelhecimento causa alterações fenotípicas que afetam a composição corporal, principalmente os tecidos muscular e adiposo (Bilski *et al.*, 2022). O tecido muscular esquelético constitui o maior órgão do corpo humano, responsável por 40% da massa corporal total e que, através da liberação de citocinas e fatores de crescimento, comunicam-se com outros órgãos (Grosicki *et al.*, 2018). Uma particularidade relevante que afeta idosos com DCV é que frequentemente progridem para um estado de perda de massa e força muscular, denominada sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019).

A presença de sarcopenia está relacionada ao aumento do risco de morte, quedas, incapacidade, hospitalização e perda de autonomia, havendo uma relação recíproca com as DCV. Além disso, o estado inflamatório, a desnutrição e a redução da atividade física observada em pacientes com DCV, são fatores precursores de um estado catabólico, levando à perda muscular e ao desenvolvimento acelerado da sarcopenia (Damluji *et al.*, 2023). Estudos com diferentes delineamentos tem demonstrado a relação entre a sarcopenia e desfechos clínicos desfavoráveis entre indivíduos com DCV.

Em sua maioria, os resultados apresentados nos estudos não estão separados por dimensão avaliativa da sarcopenia (força muscular, massa muscular e desempenho físico). Uma exceção foi o estudo de coorte prospectivo conduzido por Gao *et al.* (2022) que envolveu mais de 15.000 chineses (idade mínima: 45 anos) com o objetivo de investigar a relação entre o

estado de sarcopenia e DCV em adultos mais velhos e idosos. Os autores demonstraram que a presença de sarcopenia estava associada ao aumento da incidência de DCV em 39%. Além disso, indivíduos de ambos os sexos com baixa massa muscular, mas sem baixa força muscular ou baixo desempenho físico, não apresentaram risco aumentado de DCV.

No Brasil, um estudo retrospectivo conduzido por Santana *et al.* (2019) que incluiu 99 indivíduos com IAM, em hospital público de referência cardiológica nordestino, analisou a associação entre a sarcopenia e obesidade sarcopênica como potenciais preditores de prognóstico desfavorável em pacientes idosos acometidos por IAM. O estudo demonstrou que mais de 70% dos indivíduos apresentaram sarcopenia grave, caracterizada pelo comprometimento simultâneo da massa muscular, força e funcionalidade. Esse quadro está associado a um risco elevado de complicações adversas, incluindo maior morbimortalidade, piora na qualidade de vida e aumento nos custos relacionados à hospitalização. Observou-se que os indivíduos com sarcopenia obtiveram maior pontuação mediana em um escore de risco prognóstico (5,0; IC95% 3,0-5,0 vs sem sarcopenia 3,0, IC95% 2,0-4,0 p=0,002) que categoriza o risco de morte e eventos isquêmicos em pacientes com angina instável/IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (*Thrombolysis in Myocardial Infarction - TIMI*) (Santana *et al.*, 2019).

2.4 Relação entre a microbiota intestinal e o estado nutricional

A microbiota intestinal é uma comunidade complexa de micro-organismos que residem no intestino dos seres humanos (Gomaa, 2020). Engloba mais de mil espécies de bactérias, *archaea* e vírus, sendo a maior parte composta por bactérias anaeróbicas pertencentes a mais de 50 filos distintos. Aproximadamente 90% da microbiota intestinal é dominada por dois filos: Firmicutes e Bacteroidetes. Na sequência, tem-se a Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria, Acidobacteria e Cianobacteria (Almeida; Franco, 2021).

Uma microbiota saudável é heterogênea e pode variar em sua composição e quantidade. Ao longo do trato gastrointestinal, a composição de micro-organismos aumenta progressivamente, com menores quantidades no estômago e maiores no intestino grosso, especialmente devido ao pH e presença/ausência de oxigênio. O padrão bacteriano pode variar entre as camadas do intestino: o lúmen intestinal apresenta maior diversidade e o epitélio menor diversidade. A idade também é um fator relevante, com diferenças significativas que perpassam desde a infância até a fase adulta e acima de 70 anos (Almeida; Franco, 2021).

A microbiota intestinal pode exercer várias funções, incluindo proteção contra patógenos e produção de diferentes substâncias antimicrobianas como as células epiteliais intestinais e no fortalecimento do sistema imunológico. Além disso, desempenha papel vital na digestão e no metabolismo de carboidratos e fibras e na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), as quais estão envolvidas nas necessidades energéticas do corpo. A microbiota intestinal também atua na produção e absorção de vitaminas, minerais e aminoácidos, na regulação da proliferação e diferenciação das células epiteliais, influencia a resistência à insulina e a sua secreção, assim como exerce um papel na comunicação entre o cérebro e o intestino, afetando as funções mentais e neurológicas do indivíduo (Gomaa, 2020; Chuluck *et al.*, 2023).

Existem diversos fatores que podem alterar a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal, dentre eles: padrão alimentar, tabagismo, atividade física, estresse, doenças metabólicas, exposição a medicamentos, susceptibilidade genética e envelhecimento (Fonseca, Rocha, Waitzberg, 2021). Embora as causas deste aparente desequilíbrio microbiano relacionado com a idade ainda não tenham sido definidas, sua importância é destacada pelo aumento no número de estudos que demonstram associações entre a ecologia intestinal e desenvolvimento de doenças como as cardiovasculares, obesidade, diabetes, assim como a perda de massa muscular, que são algumas das condições mais comuns que afetam idosos atualmente (Grosicki *et al.*, 2018). Além disso, existe uma conexão entre a microbiota intestinal, metabólitos bioativos e a ingestão alimentar. O consumo excessivo de alimentos processados e ultraprocessados, especialmente carne vermelha, incentivam a produção bacteriana de trimetilamina, que é posteriormente oxidado no fígado, originando o metabólito pró-aterogênico denominado TMAO. Este pode favorecer o desenvolvimento da aterosclerose ao interferir no transporte de colesterol, na formação de células espumosas e na agregação plaquetária, sendo esta última relevante nas síndromes coronarianas agudas (Trøseid *et al.*, 2020).

A composição da microbiota intestinal altera-se significativamente em indivíduos com DAC. Uma revisão de literatura explorou a associação da microbiota intestinal na saúde cardiovascular e demonstrou alterações na abundância de grupos bacterianos na presença das placas ateroscleróticas, com aumento significativo no filo Firmicutes e redução de Bacteroidetes (Tang *et al.*, 2019). Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou mudanças na microbiota intestinal em indivíduos com DAC e foi demonstrado uma atenuação na abundância relativa do filo Bacteroidetes e aumento dos filamentos Actinobacteria e Verrucomicrobia, em comparação ao grupo controle (humanos saudáveis) (Choroszy *et al.*, 2022).

A interação entre a microbiota intestinal alterada e o músculo esquelético pode ser caracterizada por desequilíbrios entre respostas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias (Giron *et al.*, 2022). A disbiose intestinal pode resultar no aumento da permeabilidade intestinal e vazamento de LPS do lúmen para a corrente sanguínea, associada à menor capacidade de neutralizar a colonização de bactérias patogênicas no intestino. Maiores concentrações plasmáticas de LPS estão associadas com a maior sinalização do receptor *Toll-like 4*, promovendo a secreção de citocinas pró-inflamatórias por células imunológicas, evento conhecido como endotoxemia metabólica. Por outro lado, o LPS pode impulsionar a inflamação sistêmica mediante produção de espécies reativas de oxigênio e a ativação de vias apoptóticas (via NF- κ B), controlando negativamente a função imunológica (Prokopicidis *et al.*, 2021).

A expressão do NF- κ B também pode ocorrer na presença de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, moléculas que estão fortemente presentes na caquexia, no treinamento físico intenso e na sarcopenia. O NF- κ B está envolvido no processo de atrofia muscular ao envolver a degradação de proteínas musculares, promovendo inflamação e impedindo a regeneração de fibras musculares (Choroszy *et al.*, 2022; Grosicki; Fielding; Lustgarten, 2018).

Outro ponto importante a ser destacado é o envelhecimento, pois está associado ao aumento gradativo de marcadores inflamatórios como, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína C-reativa (PCR) e interleucina 6 (IL-6) (Giron *et al.*, 2022). Esses fatores contribuem para ativação de processos inflamatórios locais e sistêmicos, e por consequências, distúrbios metabólicos e musculares, como a redução de massa muscular e força muscular além de contribuir para o processo aterosclerótico (Choroszy *et al.*, 2022; Grosicki; Fielding; Lustgarten, 2018).

A partir da relação estabelecida entre a microbiota intestinal e as DCV, a modulação da microbiota intestinal na saúde humana em diferentes estados fisiológicos e patológicos vem sendo estudada (Talmor-Barkan; Kornowski, 2017), bem como os mecanismos relacionados à massa e funcionalidade musculares (Gizard; Fernandez; De Vadder, 2020). A maior diversidade e riqueza da microbiota intestinal tem efeitos benéficos no músculo esquelético, contribuindo na regulação da função muscular através da modulação da inflamação sistêmica e tecidual, redução de citocinas pró-inflamatórias e aumento da sensibilidade à insulina (Prokopicidis *et al.*, 2021).

A Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular propõe, como forma de prevenção secundária, uma combinação de atividades físicas de baixa intensidade, técnicas de controle de

estresse e adoção de hábitos saudáveis, envolvendo um padrão dietético favorável e a cessação do tabagismo e do etilismo (Carvalho *et al.*, 2020). Neste contexto, a modulação da microbiota intestinal tem sido investigada como uma estratégia não farmacológica para a melhora das condições físicas do indivíduo, servindo como um fator de proteção contra futuros eventos cardiovasculares (Vahed *et al.*, 2018; Moludi *et al.*, 2021; O'Morain, Ramji, 2020). Entre as abordagens dietoterápicas que vêm sendo testadas como adjuvantes no tratamento de DCV, estão o uso de probióticos.

2.5 Probióticos

Os probióticos são micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (Hill *et al.*, 2014). Segundo o último consenso sobre probióticos publicado pela Associação Científica Internacional para prebióticos e probióticos, e a última atualização do guia da Organização Mundial de Gastroenterologia sobre prebióticos e probióticos, as espécies de *Bifidobacterium* e *Lactocaseibacillus* estão bem elucidadas na literatura quanto a possíveis efeitos benéficos quando fornecidas em um nível de 1×10^9 unidades formadoras de colônias (UFC) por dia. Além disso, inclui-se também os gêneros *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* e leveduras (*Saccharomyces*) (Hill *et al.*, 2014; Guarner; Sanders; Szajewska, 2023).

Para ser considerado probiótico, o micro-organismo deve possuir certas características: tolerância a secreções gastrointestinais (ácido gástrico e bile); capacidade de aderir à mucosa gastrointestinal; e a inibição competitiva de organismos patogênicos. Além disso, tem sido proposto que um probiótico eficiente deva cumprir alguns critérios (Binda *et al.*, 2020):

- 1) Demonstrar efeito de promoção a saúde para o hospedeiro;
- 2) Ser não patogênico, não tóxico e livre de significativos efeitos adversos;
- 3) Ser capaz de sobreviver ao longo do trato gastrointestinal;
- 4) Conter adequado número de células viáveis para conferir benefícios à saúde;
- 5) Ser compatível com a matriz do produto, com as condições de processamento e armazenamento para manter as propriedades desejadas e rotulados com precisão.

As cepas probióticas podem mediar os efeitos na saúde humana por meio de vários mecanismos identificados. Os probióticos podem afetar o ecossistema intestinal ao impactar o tecido linfóide associado à mucosa, ao interagir com micróbios comensais ou patogênicos, ao gerar metabólitos, como os AGCC, e ao se comunicar com as células do próprio hospedeiro

através de sinalizações químicas. Esses mecanismos podem levar à inibição do crescimento de patógenos, ao reforço da barreira intestinal, à regulação negativa da inflamação e à regulação positiva da resposta imunológica aos desafios antigênicos (Guarner; Sanders; Szajewska, 2023).

Uma grande variedade de produtos fermentados são fontes de cepas probióticas, como o iogurte, kefir, chucrute, kombucha, tofu e leite fermentado, os quais fazem parte da alimentação dos humanos em diversas culturas e religiões (Kothari; Patel; Kim, 2019). Cada vez mais estudos reiteram os efeitos dos probióticos na melhora de distúrbios relacionados ao sistema imunológico, cardiovascular, neurológicos, câncer, DM2 e obesidade. Estas doenças têm como características em comum sistemas imunológicos desequilibrados, disbiose intestinal e/ou comprometimento das barreiras intestinais (Oniszczyk *et al.*, 2021). Assim, os probióticos podem atuar melhorando a resposta imunológica celular e fortalecendo o sistema imunológico da mucosa intestinal, expandindo o número de células do tipo IgA. Também podem auxiliar no processo de digestão e na hidrólise de lactose, melhora da absorção de minerais, no aumento da síntese de vitaminas (Oniszczyk *et al.*, 2021) na regulação do trânsito intestinal, redução do peso corporal, na melhora do perfil lipídico, além de inibir o crescimento de bactérias pró-inflamatórias (Borgeraas *et al.*, 2018).

O número de estudos que avaliaram a suplementação de probióticos em indivíduos pós DAC ainda é escasso, mas os achados mostraram efeitos significativos na homeostase glicêmica, no perfil lipídico e em biomarcadores da inflamação na obesidade, diabetes, dislipidemias e em outras doenças metabólicas (Koutnikova *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2019; Pourrajab *et al.*, 2020). Nestes estudos, os gêneros bacterianos mais utilizados foram os *Lactocaseibacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* e *Saccharomyces*. As formas de administração mais utilizadas foram: iogurtes, sachês em pó e cápsulas. Dentre estes, dois gêneros (*Lactocaseibacillus* e *Bifidobacterium*) foram considerados para a proposta desta dissertação de mestrado.

O gênero *Lactocaseibacillus*, pertencente ao filo Firmicutes, são bactérias facultativamente anaeróbicas e gram-positivas (Zheng *et al.*, 2020). Sua ocorrência é influenciada por diversos fatores ambientais, tais como pH, presença de oxigênio, temperatura e interações com outras bactérias. São amplamente encontrados em lácteos, como leite fermentado, iogurte e queijo. No trato gastrointestinal de humanos saudáveis estão normalmente presentes na cavidade oral, no íleo e no cólon (Dicerbo *et al.*, 2016). Entre os benefícios observados em ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos em indivíduos com risco aumentado de eventos cardiovasculares ou que tem DCV, destacam-

se: controle das concentrações plasmáticas da lipoproteína de alta densidade (HDL) e TMAO (Tenore *et al.*, 2019), redução do colesterol total e melhora da função endotelial (Yang *et al.*, 2023; Hofeld *et al.*, 2021) e redução de pontuações do estado de depressão e ansiedade (Moludi *et al.*, 2021).

Quanto ao gênero *Bifidobacterium*, são bactérias gram-positivas e anaeróbias, pertencente ao filo Actinobacteria, encontradas predominantemente no cólon (Bottacini *et al.*, 2014). Constitui um dos gêneros mais presentes no trato gastrointestinal saudável na infância, e desempenha um papel essencial na homeostase intestinal e sistema imunológico dos indivíduos (Usitupa *et al.*, 2020). Entre os benefícios observados em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com indivíduos que tinham fatores de risco para DCVs, como DM2, obesidade, HAS e dislipidemias, destacam-se: redução de peso corporal, gordura abdominal visceral e percentual de gordura corporal (Da Silva Pontes *et al.*, 2021). Além disso, os probióticos demonstraram reduzir marcadores bioquímicos envolvidos no risco cardiovascular como PCR, TNF- α , colesterol total, LDL, triglicerídeos e LPS (Da Silva Pontes *et al.*, 2021).

2.5.1 Efeitos dos probióticos na força muscular

Poucos estudos em humanos avaliaram o efeito de probióticos no músculo esquelético (Gizard *et al.*, 2022; Prokopidis *et al.*, 2023). Apesar disso, evidências de uma revisão sistemática mostraram o emprego de moduladores da microbiota intestinal em mitigar e neutralizar a sarcopenia, por meio da promoção do anabolismo muscular e da redução do catabolismo do músculo esquelético (Liu *et al.*, 2021). O uso de probióticos sugere melhora na digestão de proteínas e aumento da absorção de aminoácidos que podem atuar na redução da quantidade de proteína necessária para estimular a síntese de proteína muscular (Prokopidis *et al.*, 2023). Além disso, os probióticos competem com bactérias patogênicas intestinais que estimulam a inflamação, mediante ativação sistêmica da IL-6 e TNF- α . A suplementação de probióticos parece atuar na regulação da expressão do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) e nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias. Desse modo, é esperado que a modulação da microbiota intestinal por meio dos probióticos possam contribuir para o aumento da força e da função musculares (Prokopidis *et al.*, 2023).

Entretanto, a revisão sistemática mais atual sobre o efeito de probióticos na massa muscular, massa magra total e força muscular em adultos e idosos não encontrou nenhum estudo que avaliou indivíduos após o IAM (Prokopidis *et al.*, 2023). Dos 24 ensaios clínicos

randomizados incluídos, apenas seis avaliaram o desfecho “força muscular” (Lei *et al.*, 2016; Ibrahim *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2021; Karim *et al.*, 2022; Tarik *et al.*, 2022; Toohey *et al.*, 2020) e somente dois combinaram os gêneros *Lactocaseibacillus* e *Bifidobacterium* (Ibrahim *et al.*, 2018; Karim *et al.*, 2022). Dos seis estudos que avaliaram a força muscular, apenas um investigou o efeito de múltiplos probióticos em indivíduos com DCV (idosos com insuficiência cardíaca crônica), tamanho amostral de 92 homens e tempo de suplementação de 12 semanas, ou seja, características similares à proposta de pesquisa do mestrado (Karim *et al.*, 2022). Após a suplementação, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos (diferença de médias: 3,69 kg/f), sendo $22,09 \pm 2,18$ kg/f no grupo placebo e $25,78 \pm 3,56$ kg/f no grupo probiótico. Os probióticos foram administrados em cápsulas, incluindo três cepas de bifidobactérias (*B. longum* DSM 24736, *breve* DSM 24732, *infantis* DSM 24737), quatro de lactobacilos (*acidophilus* DSM 24735, *plantarum* DSM 24730, *paracasei* DSM 24733, *bulgaricus* DSM 24734) e uma de estreptococos (*Streptococcus thermophilus* DSM 24731).

Entre os achados da revisão sistemática, foi observado uma melhora na massa muscular após a suplementação com probióticos, sendo mais evidente em adultos mais jovens (< 50 anos) e após um período de tratamento mais prolongado (≥ 12 semanas). Contudo, houve melhora significativa na força muscular global após a suplementação apenas entre os mais velhos (≥ 50 anos) e com período de suplementação mais longo (≥ 12 semanas) (Diferença de médias padronizada: 0,96, IC95%: 0,52–1,40; $p < 0,001$). De acordo com os autores da revisão sistemática, os três estudos que compuseram esta subanálise tinham risco de viés baixo (Lei; Hua; Wang, 2016) ou que sugeriam algumas preocupações (Karim *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2021). Um único estudo com risco de viés baixo investigou a FPM, utilizando como probiótico a cepa *Lactocaseibacillus casei* Shirota, em pacientes idosos com fratura do osso rádio elegíveis ao tratamento conservador (Lei; Hua; Wang, 2016). Neste estudo, houve melhora significativa na FPM dos indivíduos que foram suplementados com probióticos, em relação ao grupo controle. No entanto, os autores não descreveram o método adotado para a mensuração da força muscular, assim como não havia um registro do protocolo do ensaio clínico, o que denota uma avaliação equivocada dos autores da revisão sistemática sobre o risco de viés quanto ao desfecho “força de prensão manual”, demonstrando uma fragilidade metodológica desta revisão.

Outra revisão de literatura (narrativa) analisou a relação da microbiota intestinal e o uso de probióticos na função muscular, sendo destacado que alguns probióticos podem atuar na melhora da força muscular e massa muscular em animais roedores, tanto em situações anabólicas quanto catabólicas, mas que em humanos ainda há poucos estudos devido à alta variabilidade da população alvo dos estudos e à dificuldade na mensuração de dados (Giron *et*

al., 2022). Desse modo, o impacto da suplementação de probióticos na microbiota intestinal e no músculo esquelético em humanos gera ampla oportunidade de pesquisa.

3 JUSTIFICATIVA

Evidências sugerem que a composição da microbiota intestinal tem sido implicada em diferentes estados fisiológicos e patológicos, contribuindo para o metabolismo e a imunidade do indivíduo. Alterações na composição e/ou funcionalidade da microbiota intestinal estão associadas ao desenvolvimento ou progressão das doenças cardíacas e no metabolismo e funcionalidade do músculo esquelético, principalmente derivadas da inflamação sistêmica e da resistência à insulina. Indivíduos submetidos à revascularização miocárdica tem redução da sua capacidade funcional e reabilitação motora. Deste modo, são necessárias medidas que possam auxiliar na recuperação e reabilitação pós alta-hospitalar, como adoção de hábitos saudáveis, treinamento físico de baixa intensidade e terapia de controle de estresse, considerando que a população idosa é a mais acometida e que o risco de sarcopenia ou obesidade sarcopênica é maior (Carvalho *et al.*, 2020; Choroszy *et al.*, 2022; Giron *et al.*, 2022).

Entre as perspectivas terapêuticas para a modulação da microbiota intestinal, visando a prevenção secundária de eventos cardiovasculares e otimização da funcionalidade muscular, está a suplementação oral de probióticos. Estudos reunidos em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados demonstrou o benefício do uso de probióticos na força muscular e na massa muscular em um período de suplementação igual ou superior a 12 semanas (Prokopidis *et al.*, 2023).

Entretanto, como demonstrado na revisão de literatura, são necessários mais ensaios clínicos randomizados e controlados, visto que a maioria dos estudos realizados em seres humanos até o ano de 2022 apresentava moderado a alto risco de viés e que nenhum estudo com o desfecho “força de prensão manual” apresentava baixo risco de viés, a despeito de uma revisão sistemática ter apontado que havia um estudo com baixo risco de viés, embora de forma equivocada. Além disso, não foram encontrados estudos na revisão citada (Prokopidis *et al.*, 2023) quanto ao efeito de probióticos na FPM após a revascularização miocárdica. Com isso, o presente ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e triplo cego vem com o intuito de adicionar informação relevante para a literatura na área, a partir de uma base metodológica robusta e com baixo risco de viés.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da suplementação de probióticos sobre a força muscular em indivíduos submetidos a revascularização miocárdica.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar a força muscular em todos os momentos da pesquisa.
- Mensurar indicadores antropométricos de massa muscular: circunferência muscular do braço, circunferência da panturrilha, índice de massa muscular esquelética apendicular e espessura do músculo adutor do polegar.
- Comparar os grupos de estudo quanto à força muscular (desfecho primário) e indicadores antropométricos da massa muscular (desfechos secundários).

5 MATERIAS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Ensaio clínico randomizado, de braços paralelos, placebo controlado e triplo cego.

5.2 Critérios de elegibilidade e local do estudo

Foram incluídos adultos e idosos (≥ 20 anos), de ambos os sexos, submetidos à revascularização miocárdica após o IAM por DAC aterotrombótica, com supradesnível do segmento ST, atendidos no Hospital Evangélico Dr. e Sra. Goldsby King, Dourados, MS.

Foram excluídos os indivíduos que apresentaram doenças gastrointestinais prévias (ex: câncer e/ou doenças inflamatórias intestinais); doença renal crônica em diálise; indivíduos que seguem dietas não usuais (ex: vegetarianos, sem glúten, sem lactose, macrobiótica); que apresentem intolerâncias e/ou alergias alimentares (ex: intolerância à lactose e/ou doença celíaca); uso atual ou prévio (até três meses) de fármacos ou suplementos que podem alterar diretamente a microbiota intestinal e o apetite, como antibióticos e/ou laxativos ou inibidores de apetite (exceto antibioticoterapia profilática para a cirurgia); uso regular de antiespasmódicos e/ou antiácido; utilização regular ou prévia (até três meses) de módulos de fibras alimentares, prebióticos, probióticos e/ou simbióticos (fatores que confundem ou modificam o efeito da intervenção); dependência alcoólica e/ou de drogas ilícitas; grávidas ou lactantes e indígenas. Para confirmar a elegibilidade, foi realizado uma consulta prévia nos prontuários dos participantes e questionamentos aos mesmos.

Os participantes que aceitaram participar do estudo foram orientados a evitarem a prática de atividade física intensa, consumo de bebida alcoólica e alimentos ricos em prebióticos, probióticos ou simbióticos (APÊNDICE A) durante todo o período do estudo. Os indivíduos que iniciaram antibioticoterapia no decorrer do estudo devido a infecções, foram descontinuados do estudo.

5.3 Cálculo do tamanho da amostra

Considerando os estudos incluídos na revisão sistemática de Prokopidis *et al.* (2023), apenas três estudos avaliaram o desfecho “força muscular”. Destes, apenas um investigou o efeito de múltiplos probióticos em indivíduos com DCV (Karim *et al.*, 2022). O estudo

mencionado era um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo cego que analisou 92 homens entre 58 e 73 anos de idade com insuficiência cardíaca crônica e tempo de suplementação de 12 semanas, ou seja, características similares ao presente estudo. Não houve diferenças significativas para a FPM em ambos os braços de tratamento no momento basal. No momento final, a diferença de médias foi de 3,69 kg/f, sendo $22,09 \pm 2,18$ kg/f no grupo placebo e $25,78 \pm 3,56$ kg/f no grupo probiótico, sendo esta uma diferença estatisticamente significativa. Com base neste resultado e considerando um erro alfa de 5% e um erro beta de 20%, o tamanho amostral a ser obtido foi de 22 indivíduos.

No entanto, foi adicionado a este número o valor de 20% de possíveis perdas de seguimento, alcançando um número de 26,4 participantes. Devido ao método de randomização estratificada por blocos adaptada a covariável, o número final deve ser divisível por 2, a fim de alcançar o mesmo número de pessoas com ou sem DM2. Assim, o tamanho amostral final deveria alcançar, ao menos, 28 indivíduos.

5.4 Protocolo do estudo

5.4.1 Randomização, cegamento e ocultamento da alocação

O método aplicado para realizar a randomização foi do tipo estratificada por blocos adaptada a covariável. Cada bloco foi constituído por quatro códigos (dois para grupo intervenção e dois para grupo controle) atribuídos à presença ou não de DM2 (covariável), haja vista que indivíduos com DM2, especialmente sob tratamento farmacológico, apresentam maior abundância de bactérias que produzem AGCC e que estão envolvidas no reforço à barreira intestinal, entre elas a *Akkermansia muciniphila* (Cheng *et al.*, 2024; Forslund *et al.*, 2015). A aleatorização na distribuição dos grupos de tratamento dentro de cada bloco (lista de randomização) foi gerada por meio do site eletrônico <https://randomizer.org>.

Os participantes do estudo, bem como os pesquisadores responsáveis pelo recrutamento, coleta e análises laboratoriais, além do responsável pelas análises estatísticas foram cegados, caracterizando o estudo como triplo-cego. Para tanto, a intervenção e o placebo foram embalados em sachês opacos e codificados apenas com números aleatórios correspondentes à lista de randomização, sendo idênticos em aparência física, sabor e cor (Gabbia Biotecnologia[®], Barra Velha, SC, Brasil).

Cada caixa de armazenamento dos suplementos foi identificada por códigos numéricos aleatórios com oito dígitos cada, gerados no sítio eletrônico <https://randomizer.org>, sem

repetição de códigos. Os procedimentos de geração dos códigos aleatórios e a codificação das caixas de armazenamento foram realizados por uma pesquisadora não envolvida com a pesquisa. Os pesquisadores responsáveis pelo recrutamento, acompanhamento, coleta e análise estatística possuíam acesso apenas à lista de randomização codificada. A ausência de conhecimento do grupo para o qual o indivíduo foi alocado foi necessária para garantir o ocultamento de alocação.

5.4.2 Momentos do estudo

O estudo foi realizado em dois momentos: M_0 - momento basal, no último dia de internação (média de três dias de internação) e início da suplementação e M_1 - momento final, após 90 dias de suplementação.

No momento basal, os participantes foram caracterizados quanto a dados clínicos e sociodemográficos (idade, sexo, hábito tabágico, comorbidades e fármacos utilizados) (APÊNDICE B). Em todos os momentos do estudo, foram aferidos os desfechos e aplicados questionários sobre a ingestão alimentar atual (APÊNDICE C), avaliação indireta da atividade física (ANEXO A) e sintomas gastrointestinais (ANEXO B).

A fim de manter a adesão à suplementação, foram realizadas ligações telefônicas semanais e a verificação de sachês consumidos pelos participantes em cada momento da pesquisa (APÊNDICE D).

5.4.3 Caracterização da intervenção e do placebo

Participantes do grupo intervenção receberam um suplemento em pó (mix de probióticos) na seguinte composição:

Quadro 1 - Composição da intervenção.

Porção de 1 sachê - 1g	
Composição	Quantidade (UFC/dia)
<i>Lacticaseibacillus paracasei</i> CCT 7861	1×10^9
<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> CCT 7863	1×10^9
<i>Lacticaseibacillus acidophilus</i> CCT 7947	1×10^9
<i>Bifidobacterium lactis</i> CCT 7858	1×10^9

Legenda: UFC- Unidades formadoras de Colônia.

Segundo a empresa fornecedora, os probióticos eram concentrados, liofilizados e microencapsulados com revestimento duplo, alcançando resistência até 60°C e pH 2,5, sem necessidade de refrigeração e com validade de 24 meses. O excipiente foi a celulose microcristalina.

O placebo utilizado foi a maltodextrina, na mesma quantidade do suplemento supracitado (peso: 1 g/dia). Os participantes do estudo foram orientados a consumirem o sachê diluído em 100 mL de água em temperatura ambiente, anteriormente a uma grande refeição (exemplo: café da manhã) uma vez ao dia.

5.4.4 Desfechos

O desfecho primário foi a FPM. Os desfechos secundários foram indicadores antropométricos de massa muscular: circunferência muscular do braço (CMB, para adultos) e da panturrilha (CP, para idosos), espessura do músculo adutor do polegar (EMAP) e índice de massa muscular esquelética apendicular (IMMEA). Outros indicadores antropométricos foram avaliados, embora não foram considerados desfechos secundários: índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura (CC).

5.5 Instrumentos e técnicas de coleta de dados

5.5.1 Força de preensão manual

A avaliação da força muscular foi realizada por meio da medida de FPM através do uso do dinamômetro de mão hidráulico (Saehan SH5001[®], Saehan Corporation, Korea). O participante foi instruído quanto ao uso do instrumento, sendo explicado e demonstrado a respeito de apertar a manopla com sua força máxima. Para a aferição, os participantes ficaram sentados, com os quadris e joelhos flexionados a um ângulo de 90°, ombro próximo ao tronco, cotovelo flexionado a 90° com o antebraço posicionado de forma neutra (entre pronação e supinação), e o punho com uma extensão entre 0 e 30° e um desvio ulnar entre 0 e 15° (Schlüssel *et al.*, 2008).

A FPM foi avaliada em ambas as mãos dos participantes, sendo realizada três aferições, com o período máximo de contração contínua de três segundos. Para a análise foram considerados o maior valor das três aferições. A FPM foi analisada como variável contínua (kg/força) e de acordo com a adequação da força muscular, por duas diferentes classificações:

Inadequado: < 27kg/f para homens e < 16kg/f para mulheres (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019);
Inadequado: < 32kg/f para homens e < 21kg/f para mulheres (Delinocente *et al.*, 2021).

5.5.2 Indicadores antropométricos

Foram realizadas aferições de peso, estatura, determinação do IMC, circunferências corporais, dobra cutânea e EMAP (APÊNDICE E).

O peso foi mensurado utilizando uma balança portátil (Marte Científica LS200P[®]), com capacidade de 200 kg e precisão de 50 g. Os participantes foram pesados com o mínimo de vestimentas, descalços em posição ereta no centro da plataforma da balança e com os braços soltos ao longo do tronco (WHO, 2008). A estatura foi medida por um estadiômetro que possuía capacidade de 2,00 m e precisão de 1,0 mm (Avanutri[®]). Para a aferição, os indivíduos ficaram descalço ou com meias finas e usando poucas roupas para que o posicionamento pudesse ser visto. A avaliação foi realizada em uma superfície plana para que o peso se distribuisse uniformemente em ambos os pés, em posição ereta, braços ao longo do corpo, com as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e região occipital em contato com a escala de medição. A posição da cabeça foi orientada de modo que a linha de visão permanecesse perpendicular ao corpo e paralela ao solo (plano de Frankfurt). Os indivíduos foram orientados a inspirar profundamente e manter-se em uma posição totalmente ereta. A referência para a mensuração foi o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (WHO, 2008).

A classificação do estado nutricional foi realizada pelo IMC definida pela razão do peso em kg com o valor da estatura em metros ao quadrado (kg/m^2) usando os pontos de corte referidos pela *World Health Organization* para adultos (WHO, 2008) e por Lipschitz *et al.* (1994) para idosos.

A circunferência do braço (CB) foi aferida no ponto médio entre o acrômio da escápula e a margem inferior da ulna, com o braço formando um ângulo de 90°, utilizando uma trena antropométrica (Sanny[®]). Posteriormente, foi solicitado que o participante estivesse com o braço relaxado, estendido ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa, para a aferição da medida no ponto médio marcado (Frisancho, 1974).

Para a aferição da CC, uma trena antropométrica inelástica foi colocada em plano horizontal ao nível do ponto médio entre a costela inferior e a crista íliaca. O indivíduo foi solicitado a permanecer em pé, ereto, com os pés juntos, braços estendidos ao lado do corpo e

peso uniformemente distribuído, usando o mínimo de indumentária. A aferição foi realizada no momento final de uma expiração normal (WHO, 2008).

Em idosos, foi incluído a aferição da CP, pois é um parâmetro mais sensível de massa muscular nos idosos. Para sua aferição, o participante esteve sentado ou deitado em posição supina com o joelho flexionado a um ângulo de 90°. A medição foi realizada na parte de maior diâmetro da panturrilha da perna não dominante (Chumlea *et al.*, 1988). A CP foi ajustada pelo excesso de peso, de acordo com Gonzalez *et al.* (2021).

A CMB obteve-se pela combinação das medidas da dobra cutânea tricipital (DCT) e CB, utilizando a seguinte fórmula: $CMB (cm) = CB (cm) - \pi \times (DCT (mm)/10)$ (Frisancho, 1981).

A DCT foi realizada duas vezes, sendo calculada a média das duas medidas, sempre no lado não dominante. Quando houve uma diferença de 1 mm nas dobras cutâneas entre as duas medições, uma terceira medida foi realizada e a média das três aferições calculada. Para medir, foi necessário que os participantes estivessem de pé, com os braços alinhados ao tronco e relaxados. Para a dobra, foi realizada a marcação do ponto médio do braço, entre o acrômio da escápula e a borda inferior do olecrano da ulna do braço dominante, com cotovelo flexionado a 90°. A DCT foi medida na parte posterior do braço, no músculo tríceps, 1 cm acima do ponto médio (Lohman, 1992).

A medida da EMAP foi realizada em ambas as mãos, por três vezes, com intervalo de 1 minuto entre cada aferição, sendo utilizada a média como a medida da EMAP. Para o procedimento, os participantes ficaram sentados, com braços flexionados a 90° com os antebraços e as mãos apoiadas e relaxadas sobre os joelhos. Foi utilizado o adipômetro para pinçar o músculo adutor no vértice de um triângulo imaginário formado pela extensão do polegar e indicador (Lameu *et al.*, 2004). A EMAP foi medida em ambas as mãos, sendo classificada em EMAP da mão dominante e EMAP da mão não dominante. O lado dominante foi relatado pelo próprio paciente.

5.5.3 Índice de massa muscular esquelética apendicular

O IMMEA foi calculado dividindo o valor da massa muscular esquelética apendicular (MMEA) proposta por Lee *et al.* (2000) sobre a altura ao quadrado. Na equação, o valor 0 será usado para mulheres e 1 para homens; 0 para brancos ou hispânicos; 1,4 para afro-americanos; e -1,2 para asiáticos. $MMEA = (0,244 \times \text{peso em kg}) + (7,8 \times \text{altura em metros}) + (6,6 \times \text{sexo}) - (0,098 \times \text{idade}) + (\text{etnia} - 3,3)$.

5.5.4 Avaliação indireta da atividade física

Foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), em sua versão longa e validada para o Brasil para avaliar indiretamente a atividade física dos participantes (Matsudo *et al.*, 2001). Essa versão é composta por 27 perguntas, que abordam atividades realizadas por pelo menos 10 minutos consecutivos ao longo de uma semana habitual ou durante a última semana. Através deste questionário é possível fornecer a estimativa de tempo semanal gasto através de atividades físicas cotidianas diferentes como: trabalho, afazeres domésticos e de lazer, além do tempo gasto sentado e/ou deitado durante um dia de semana e um dia do final de semana (ANEXO A).

Para a avaliação do IPAQ, foi utilizada a classificação em que a atividade física é mensurada pela razão de minutos/semana e multiplicada pela frequência de cada atividade semanal. Com base nisso, os participantes foram agrupados por prática de atividade física em tempo livre como: 1 - sedentário; 2 - pouco ativo; 3 - fisicamente ativo e 4 - muito ativo. Para fins de análise, os participantes foram categorizados em “insuficientemente ativos”, englobando sedentários e pouco ativos, e “fisicamente ativos”, abrangendo aqueles que são ativos e muito ativos, conforme proposto por Pitanga *et al.* (2018).

5.5.5 Quantificação da ingestão dietética atual

A ingestão dietética atual dos participantes foi quantificada por meio da aplicação de recordatórios alimentares de 24 horas (R24h) (APÊNDICE C). Foram avaliados nos dois momentos do estudo, sendo aplicado um recordatório em cada momento do estudo, e dois no intervalo do estudo, contemplando um dia de semana e um no final de semana. A avaliação foi realizada de forma presencial durante os momentos da pesquisa, e por ligação telefônica as demais, totalizando a aplicação de quatro recordatórios.

O software WebDiet Health Manager 2023[®], versão 3.0 para Windows[®], foi utilizado para proceder à quantificação da ingestão alimentar em quilocalorias quanto à energia e em gramas quanto à macronutrientes (carboidratos, lipídios e proteínas) e fibras. Na incapacidade de obter itens alimentares através do software, foram elaboradas fichas técnicas de preparação utilizando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos e a tabela de porções de alimentos (em gramas) e medidas caseiras presente no anexo C do Guia Alimentar para a População Brasileira ou será consultada a leitura de rótulos de embalagem (TBCA, 2023; Brasil, 2019).

Após a conclusão da entrada de dados dos relatos de consumo para cada momento do

estudo, foi realizada uma análise para avaliar a consistência das informações digitadas e a presença de valores extremos de ingestão diária (<500 ou >4000 kcal). Essa etapa permitiu verificar possíveis erros de digitação ou a ocorrência de sub ou super-relatos da ingestão diária relatada pelos indivíduos.

Por fim, realizou-se o ajuste para calorias pelo método dos resíduos, a fim de corrigir as estimativas de nutrientes pela ingestão de energia total, conforme metodologia descrita por Willett, Howe e Kushi (1997).

5.5.6 Escala de sintomas gastrointestinais e classificação das fezes

A Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (*Gastrointestinal Symptoms Rating Scale – GSRS*) em sua versão traduzida e validada para o Brasil (Souza *et al.*, 2016) foi utilizada para classificar os sintomas gastrointestinais. É composta por 15 questões em que o indivíduo deve fornecer uma nota de um a sete mediante a intensidade e frequência do sintoma (ANEXO B).

Para a classificação das fezes, foi utilizada a Escala de Bristol (ANEXO C) (Lewis; Heaton, 1997). A escala é constituída por sete tipos de classificação como: Tipo 1: Carochos duros separados, como nozes; Tipo 2: Forma de salsicha, mas com granulações; Tipo 3: Formato de salsicha ou cobra, mas com rachaduras na superfície; Tipo 4: Alongadas na forma de salsicha, lisa e macio; Tipo 5: Pedacos separados, macios com bordas nitidamente demarcadas; Tipo 6: Pedacos macios com bordas disformes e Tipo 7: Totalmente líquido. O próprio indivíduo forneceu a informação, mediante apresentação de uma lâmina com as figuras representando cada um dos sete tipos.

5.5.7 Fração de ejeção ventricular

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um dos principais preditores de mortalidade após o IAM. A avaliação da FEVE foi realizada por médicos especializados, utilizando exames de imagem, como o ecocardiograma transtorácico, para analisar a função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito, bem como a função diastólica (Rohde *et al.*, 2018). Com base na FEVE, os pacientes são classificados em três categorias: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), quando a FEVE é $\geq 50\%$; insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), quando a FEVE é $< 40\%$; e uma categoria intermediária, com FEVE entre 40% e 49% (Rohde *et al.*, 2018).

5.6 Procedimentos éticos da pesquisa

O estudo foi registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob identificação RBR-6ztyb7 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal da Grande Dourados, sob o número CAAE 16691419.7.0000.5160 e número de parecer 3.480.406 (ANEXO D). Todos os participantes elegíveis foram convidados a participar após a apresentação da proposta da pesquisa e para aqueles interessados foi realizada leitura em conjunto do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e em seguida a assinatura foi coletada (APÊNDICE F).

5.7 Tratamento e análise dos dados

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 365[®]. A análise estatística foi realizada no programa estatístico STATA[®] versão 13.1 para Windows[®].

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

Para variáveis contínuas, as comparações entre os grupos (controle e intervenção) foram realizadas utilizando o teste T de Student (caso os dados apresentassem distribuição normal e homocedasticidade) ou o Teste de Mann-Whitney (caso os dados não apresentassem distribuição normal e/ou homocedasticidade). Para variáveis categóricas, e análises de associação entre os grupos (controle e intervenção) foram realizadas utilizando o Teste de Qui-Quadrado (ou teste de Fisher quando o valor esperado em uma casela fosse menor que 5%).

Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

6 ARTIGO

O artigo científico referente ao presente estudo será submetido ao periódico *The Journal of Nutrition* CAPES Nutrição A1. Fator de impacto 2023: 3.7

Link do periódico em que se encontram as normas para publicação:
https://legacyfileshare.elsevier.com/promis_misc/asn-guide-for-authors.pdf

Os itens e subitens que irão compor o artigo estarão de acordo com as seguintes recomendações propostas pela revista científica: Folha de rosto; Resumo (Introdução.; Objetivos; Métodos; Resultados; Conclusão); Número de Registro do Ensaio Clínico; Palavras-chave; Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimentos; Declaração de financiamento; Conflitos de interesses; Contribuições dos autores; Referências; Legenda de figuras; Figura; Tabela; Checklist CONSORT.

1 **TÍTULO: Efeito da suplementação de probióticos sobre a força muscular após a**
2 **revascularização miocárdica: um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo cego.**

3

4 Autores: Isabela Militão Gimenes^a, Ester Godoy Silvestre^a, Ludmilla Quaresma Teixeira
5 Cabral^a, Marcos Antônio Cantero^b, Maisa Dilândia Paiva^c, Alessandra Vieira Martines^c,
6 Ricardo Fernandes^a

7

8 ^a Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Faculdade de Ciências da
9 Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil.

10 ^b Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde,
11 Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil.

12 ^c Curso de graduação em Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da
13 Grande Dourados, Brasil.

14

15 Autor correspondente:

16 Prof. Ricardo Fernandes.

17 Programa de Pós-Graduação em Alimentos Nutrição e Saúde.

18 Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, Brasil.

19 Fone: +55 67 98206-5755.

20 E-mail: ricardofernandes@ufgd.edu.br

21

22

23

24

25

RESUMO

26

27

28 Contexto e Objetivos: Evidências apontam que a disbiose intestinal tem papel marcante na
29 patogênese do infarto agudo do miocárdio (IAM), geralmente associado ao
30 descondicionamento físico, atrofia e enfraquecimento muscular. Nesse contexto, tem-se
31 investigado o uso de probióticos como terapia adjuvante, visando aumentar a força muscular.
32 Porém, o efeito dos probióticos neste desfecho são desconhecidos após o IAM. Portanto, o
33 objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação de probióticos na força muscular
34 em indivíduos submetidos à revascularização miocárdica.

35 Métodos: Realizou-se um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo cego em adultos e
36 idosos submetidos à revascularização miocárdica devido ao IAM. Os pacientes randomizados
37 para o grupo probiótico receberam *Lacticaseibacillus paracasei* CCT 7861, *Lacticaseibacillus*
38 *rhamnosus* CCT 7863, *Lacticaseibacillus acidophilus* CCT 7947 e *Bifidobacterium lactis* CCT
39 7858 (1×10^9 unidades formadoras de colônias/cepa), e o grupo placebo recebeu maltodextrina
40 (1 g/dia), durante 90 dias. A força de prensão manual (FPM) foi o desfecho primário e
41 indicadores antropométricos de massa muscular foram os desfechos secundários. Identificação
42 no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC): RBR-6ztyb7.

43 Resultados: 45 participantes foram randomizados para os grupos probiótico (n = 22) e placebo
44 (n = 23). Não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos nos momentos basal
45 e final para nenhuma das variáveis analisadas, considerando toda a amostra. O subgrupo de
46 homens com idade igual ou superior a 50 anos (n = 30), classificados com baixa FPM no
47 momento basal, apresentou aumento da FPM em relação ao grupo placebo após 90 dias de
48 suplementação (diferença de médias: 4,6 kg/f; p = 0,044). A adesão à suplementação foi
49 semelhante entre os participantes (> 98%; p = 0,990), sem relatos de efeitos adversos.

50 Conclusão: A suplementação de probióticos durante 90 dias aumentou a força muscular na mão
51 não dominante em homens revascularizados com 50 ou mais anos de idade e baixa força
52 muscular. Na análise envolvendo toda a amostra, não houve diferenças significativas.

53

54 Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal. Músculo esquelético. Dinamometria Manual.
55 Infarto do miocárdio. Aterosclerose. Doença da Artéria Coronariana.

56

57 **INTRODUÇÃO**

58

59 As doenças cardiovasculares (DCVs) representam o principal grupo causador de óbitos
60 e complicações em todo o mundo e no Brasil ^[1-4]. De acordo com o estudo *Global Burden of*
61 *Disease*, no Brasil, a taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração (DIC), incluindo
62 doença arterial coronariana (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca,
63 reduziu 3,4% entre 1980 e 2021, embora o número total de internações por IAM no sistema
64 público de saúde tenha registrado um aumento de 71,3% neste período ^[4].

65 A DAC é definida pela redução ou obstrução do fluxo sanguíneo em vasos coronários
66 epicárdicos devido a estenose superior a 50%, ^[2] e sua principal causa é a aterosclerose
67 coronariana, uma condição crônica que evolui de forma assintomática para angina estável,
68 angina instável e IAM, associada à exposição a fatores de risco modificáveis e não modificáveis
69 ^[5-6].

70 Desde a década passada, a disbiose intestinal foi identificada como um fator de risco
71 significativo no desenvolvimento das DCVs. Sedentarismo, tabagismo, atividade física,
72 doenças metabólicas, dietas ricas em gorduras saturadas e açúcares, e uso excessivo de
73 antibióticos alteram a composição da microbiota intestinal, resultando em endotoxemia,
74 inflamação sistêmica e progressão do processo aterosclerótico ^[7-9]. Além disso, a disbiose

75 intestinal tem surgido como um fator de risco para o declínio muscular relacionado à idade,
76 modulando a composição e a funcionalidade do músculo esquelético, além de aumentar a
77 permeabilidade intestinal, permitindo a entrada de endotoxinas e outros metabólitos
78 microbianos na circulação sistêmica [10-11].

79 A inflamação sistêmica decorrente da disbiose está associada à perda de força muscular
80 e à redução da massa muscular, condições frequentemente observadas em indivíduos com
81 DCV⁸. A força muscular, aferida por métodos como a força de preensão manual (FPM), é um
82 importante indicador de saúde geral, pois avalia a sarcopenia, a capacidade funcional, sendo
83 um indicador de morbimortalidade [12].

84 Recentemente, a modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos tem sido
85 investigada como uma abordagem preventiva para a doença arterial coronariana (DAC) e suas
86 complicações, como o IAM, além do declínio de força muscular [13-14]. O uso de probióticos
87 surge como uma abordagem promissora para mitigar os efeitos negativos da disbiose intestinal,
88 contribuindo para o restabelecimento do equilíbrio funcional e quantitativo da microbiota
89 intestinal, favorecendo tanto a saúde cardiovascular quanto a preservação da força muscular
90 nesses indivíduos. Entretanto, ainda não foi investigado o papel de probióticos na FPM após o
91 IAM [8,15]. Portanto, este ensaio clínico tem por objetivo avaliar o efeito da suplementação de
92 probióticos sobre a força muscular em indivíduos submetidos a revascularização miocárdica.

93

94 **MATERIAIS E MÉTODOS**

95

96 **Desenho de estudo**

97 Este é um ensaio clínico randomizado, de braços paralelos, placebo-controlado e triplo
98 cego conduzido após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da
99 Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), Brasil, sob o número C.A.A.E.

100 16691419.7.0000.5160 e registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
101 (ReBEC) sob a identificação RBR-6ztyb7.

102

103 **Critérios de inclusão e exclusão**

104 O estudo incluiu adultos e idosos (≥ 20 anos), de ambos os sexos, submetidos a
105 revascularização miocárdica após o IAM por DAC aterotrombótica, com supradesnível do
106 segmento ST, atendidos no Hospital Evangélico Dr. e Sra. Goldsby King, Dourados, MS, Brasil,
107 no período de novembro de 2021 a outubro de 2023.

108 Foram excluídos os participantes com: doenças gastrointestinais prévias (ex: câncer e/ou
109 doenças inflamatórias intestinais); doença renal crônica em diálise; indivíduos que seguem
110 dietas não usuais (ex: vegetarianos, sem glúten, sem lactose, macrobiótica); que apresentarem
111 intolerâncias e/ou alergias alimentares (ex: intolerância à lactose e/ou doença celíaca); uso atual
112 ou prévio (até três meses) de fármacos ou suplementos que podem alterar diretamente a
113 microbiota intestinal e o apetite, como antibióticos e/ou laxativos ou inibidores de apetite
114 (exceto antibioticoterapia profilática para a cirurgia); uso regular de antiespasmódicos e/ou
115 antiácido;, utilização regular ou prévia (até três meses) de módulos de fibras alimentares,
116 prebióticos, probióticos e/ou simbióticos (fatores que confundem ou modificam o efeito da
117 intervenção); dependência alcoólica e/ou de drogas ilícitas; grávidas ou lactantes e indígenas.

118 Os participantes elegíveis foram convidados a participar, e os interessados assinaram o
119 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram orientados a evitar durante o
120 período de suplementação: consumo de bebidas alcoólicas e alimentos ricos em prebióticos,
121 probióticos ou simbióticos e prática de atividade física intensa. Os critérios de descontinuação
122 envolviam o uso de antibióticos no decorrer do estudo devido a infecções ou não consumir o
123 suplemento por mais de dois dias consecutivos.

124

125 **Randomização, cegamento e ocultamento da alocação**

126 A randomização ocorreu através da técnica de estratificação por blocos, considerando a
127 presença ou ausência de diabetes tipo 2 (DM2) como covariável. Cada bloco foi substituído por
128 números aleatórios, e a aleatorização e a sequência de códigos foi gerada por um pesquisador
129 externo à pesquisa através do site eletrônico <https://randomizer.org>. Cada código gerado
130 continha oito dígitos e nenhum se repetiu.

131 A geração dos códigos aleatórios e o recebimento das caixas foram realizados por uma
132 pesquisadora independente, que não participou de nenhuma outra etapa do estudo. Os sachês
133 eram opacos, idênticos em aparência física, sabor e cor, e foram fechados pelo fornecedor. A
134 ausência do conhecimento do grupo para o qual o participante alocou-se garante o ocultamento
135 de alocação. Os pesquisadores responsáveis pelo recrutamento, acompanhamento, coleta e
136 análises estatísticas dos dados possuíam acesso apenas à lista de randomização com os códigos
137 numéricos, caracterizando o estudo como triplo cego. Somente ao final das análises estatísticas
138 foi revelado a qual grupo (probiótico ou placebo) cada código correspondia.

139

140 **Intervenção**

141 Participantes do grupo intervenção receberam uma caixa contendo sachês, cada um
142 contendo 1 g, composto por: *Lactocaseibacillus paracasei* CCT 7861, *Lactocaseibacillus*
143 *rhamnosus* CCT 7863, *Lactocaseibacillus acidophilus* CCT 7947, *Bifidobacterium lactis* CCT
144 7858 (1 x 10⁹ UFC/dia/cepa). Os probióticos estavam liofilizados e microencapsulados com
145 revestimento duplo, alcançando resistência de até 60°C e pH 2,5, sem necessidade de
146 refrigeração e com validade de 24 meses. O excipiente era a celulose microcristalina. O grupo
147 placebo recebeu sachês contendo maltodextrina (1 g/dia). Os participantes foram orientados a
148 ingerir um sachê em pó diariamente, diluído em 100 mL de água em temperatura ambiente,
149 antes de uma refeição principal, durante 90 dias.

150 Todos os participantes foram orientados a registrar o consumo do suplemento em um
151 formulário organizado pelos pesquisadores. Ligações telefônicas foram realizadas
152 semanalmente para garantir a adesão ao tratamento e investigar quaisquer potenciais efeitos
153 adversos nos participantes.

154

155 **Tamanho da amostra**

156 A última revisão sistemática publicada com o desfecho primário deste estudo, incluiu
157 três estudos que avaliaram a força muscular por FPM, dos quais apenas um investigou o efeito
158 de múltiplos probióticos em indivíduos com doenças cardiovasculares ^[15]. O estudo de Karim
159 et al. ^[16], um ensaio clínico, duplo-cego e controlado por placebo, analisou 92 homens com
160 insuficiência cardíaca crônica, com idades entre 58 e 73 anos, durante 12 semanas. Não houve
161 diferenças significativas na FPM no início do estudo, mas após a suplementação a diferença de
162 médias foi estatisticamente significativa, com valores de $22,09 \pm 2,18$ kg/f no grupo placebo e
163 $25,78 \pm 3,56$ kg/f no grupo probiótico. Com base neste resultado e considerando um erro alfa
164 de 5%, um erro beta de 20%, e um valor adicional de 20% para possíveis perdas de seguimento,
165 o cálculo apontou a necessidade de incluir 26,4 participantes. Após arredondamento, o número
166 final ficou em 28 participantes.

167

168 **Características dos participantes**

169 Informações sociodemográficas, como idade, tabagismo, comorbidades preexistentes e
170 uso de medicamentos, foram obtidas diretamente do paciente por meio de uma ficha de
171 anamnese nutricional e/ou consulta ao prontuário médico no momento inicial do estudo. Em
172 todos os momentos do estudo (M_0 - momento basal, no dia da alta hospitalar (média de três dias
173 de internação) e M_1 - após 90 dias de suplementação), foram avaliados os desfechos.

174

175 **Força muscular**

176 A avaliação da força muscular foi realizada por meio da medida de força de preensão
177 manual (FPM), através do uso do dinamômetro de mão hidráulico (Saehan SH5001[®], Saehan
178 Corporation, Korea). Os participantes foram instruídos quanto ao uso do instrumento, sendo
179 explicado e demonstrado a respeito da necessidade de apertar a manopla com sua força máxima.
180 Para a aferição, foi necessário que os participantes estivessem sentados, com os quadris e
181 joelhos flexionados a um ângulo de 90°, ombros próximos ao tronco, cotovelos flexionados a
182 90° com o antebraço posicionado de forma neutra (entre pronação e supinação), e o punho com
183 uma extensão entre 0 e 30° e um desvio ulnar entre 0 e 15° [17].

184 A FPM foi avaliada em ambas as mãos dos participantes, sendo realizada três aferições,
185 com o período máximo de contração contínua de três segundos, respeitando-se um intervalo de
186 um minuto entre elas. Para a análise foram considerados o maior valor das três aferições. Nas
187 análises, a FPM foi considerada como variável contínua (kg/força). Nas análises adicionais, um
188 ponto de corte, de acordo com sexo e idade, foi utilizado para classificar como adequada/baixa
189 força muscular, de acordo com duas classificações: homens: <27kg/f; mulheres: <16kg/f,
190 segundo Cruz-Jentoft *et al.* [18]; ou homens: <32kg/f; mulheres: <21kg/f segundo Delinocente
191 *et al.* [19].

192

193 **Indicadores antropométricos**

194 Os desfechos secundários foram os indicadores antropométricos de massa muscular:
195 índice de massa muscular esquelética apendicular (IMMEA) proposta por Lee *et al.* [20];
196 circunferência muscular do braço (CMB), segundo técnicas propostas por Frisancho [21], através
197 da combinação das medidas da dobra cutânea tricipital (DCT) [22] e circunferência do braço (CB)
198 [23]; circunferência da panturrilha (CP), apenas em idosos, realizada segundo técnica proposta
199 por Chumlea *et al.* [24] e ajustada pela presença de excesso de peso [25]; e a espessura do músculo

200 adutor do polegar (EMAP), segundo técnica proposta por Lameu *et al.* [26], realizada em ambas
201 as mãos, utilizando-se como medida final a média de três aferições.

202 Outros indicadores antropométricos foram avaliados: índice de massa corporal, com
203 pontos de corte para adultos [27] e idosos [28], além da aferição da circunferência da cintura (CC)
204 segundo WHO *et al.* [27].

205

206 **Proteína C-reativa ultrasensível**

207 A PCR ultrasensível foi determinada pelo método de imunonefelometria por
208 procedimento automatizado (Dade Behring Marburg GmbH, USA) utilizando reagentes
209 específicos. A sensibilidade analítica do teste era de 0,175 mg/L.

210

211 **Ingestão dietética**

212 A ingestão dietética atual dos participantes foi quantificada por meio da aplicação de
213 recordatórios alimentares de 24 horas (R24h). Foram avaliados em ambos momentos do estudo,
214 sendo aplicado um recordatório em cada momento do estudo, e dois no intervalo do estudo,
215 contemplando um dia de semana e um no final de semana. Para proceder a avaliação, foi
216 realizado de forma presencial durante os momentos da pesquisa, e por ligação telefônica as
217 demais.

218 O software WebDiet Health Manager 2023[©] foi utilizado para quantificar a ingestão
219 alimentar em quilocalorias quanto à energia e em gramas quanto à macronutrientes
220 (carboidratos, lipídios e proteínas) e fibras. Quando não foi possível obter os itens alimentares
221 pelo software, fichas técnicas de preparação foram elaboradas com base na Tabela Brasileira de
222 Composição de Alimentos e na tabela de porções do Guia Alimentar para a População
223 Brasileira, incluindo informações de rótulos de alimentos [29-30]. Após os relatos de consumo
224 alimentar em cada etapa do estudo, realizou-se uma análise de consistência dos dados,

225 identificando valores extremos de ingestão diária (<500 ou >4000 kcal), com o objetivo de
226 corrigir possíveis erros de digitação e sub ou super-relatos. Finalmente, os dados de consumo
227 foram ajustados para calorias utilizando o método dos resíduos, conforme descrito por Willett,
228 Howe e Kushi ^[31], permitindo maior precisão na estimativa de nutrientes em relação ao
229 consumo energético total.

230

231 **Atividade física**

232 Para a avaliação indireta da atividade física, utilizou-se o Questionário Internacional de
233 Atividade Física (IPAQ) em sua versão longa, traduzida e validada para o Brasil ^[32]. A
234 interpretação dos dados do IPAQ foi baseada na classificação proposta por Pitanga et al. ^[33], na
235 qual os participantes foram categorizados nas análises estatísticas como insuficientemente
236 ativos (sedentários ou minimamente ativos) ou fisicamente ativos (ativos ou muito ativos).

237

238 **Fração de ejeção ventricular (FEVE)**

239 A avaliação da FEVE foi conduzida por médicos treinados, que acompanharam os
240 participantes por meio de exames de imagem, como ecocardiograma transtorácico, permitindo
241 a análise da função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito, bem como da função diastólica
242 ^[34]. Com base na FEVE, os pacientes foram classificados em três categorias: insuficiência
243 cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), quando a FEVE era $\geq 50\%$; insuficiência
244 cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), quando a FEVE era $< 40\%$; e uma categoria
245 intermediária, com FEVE entre 40% e 49% ^[34].

246

247 **Alterações gastrointestinais**

248 A avaliação dos sintomas gastrointestinais foi realizada por meio da Escala de Avaliação
249 de Sintomas Gastrointestinais (*Gastrointestinal Symptoms Rating Scale – GSRS*), previamente

250 traduzida e validada para o Brasil ^[35]. A classificação das fezes foi realizada utilizando a Escala
251 de Fezes de Bristol ^[36], que organiza as fezes em sete categorias distintas, de acordo com a
252 consistência e formato das fezes.

253

254 **Análises estatísticas**

255 Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft
256 Office Excel 365[®]. A análise estatística foi realizada no programa estatístico STATA[®] versão
257 13.1 para Windows[®].

258 As variáveis contínuas foram sintetizadas em duas únicas medidas por grupo: média e
259 desvio padrão se a distribuição foi simétrica, ou mediana e intervalo interquartil se foi
260 assimétrica. Para avaliação da distribuição dos dados foi aplicado o teste de normalidade de
261 Shapiro-Wilk e a homoscedasticidade foi avaliada pelo teste de Levene.

262 Para variáveis contínuas, as comparações entre os grupos (controle e intervenção) foram
263 realizadas através do teste T de Student (dados paramétricos) ou pelo Teste de Mann-Whitney
264 (dados não paramétricos). Para variáveis categóricas, análises de associação entre os grupos
265 (controle e intervenção) foram realizadas através do Teste de Qui-Quadrado (ou teste de Fisher
266 quando o valor esperado em uma casela fosse menor que 5%).

267 O nível de significância adotado foi de 5%.

268

269 **RESULTADOS**

270

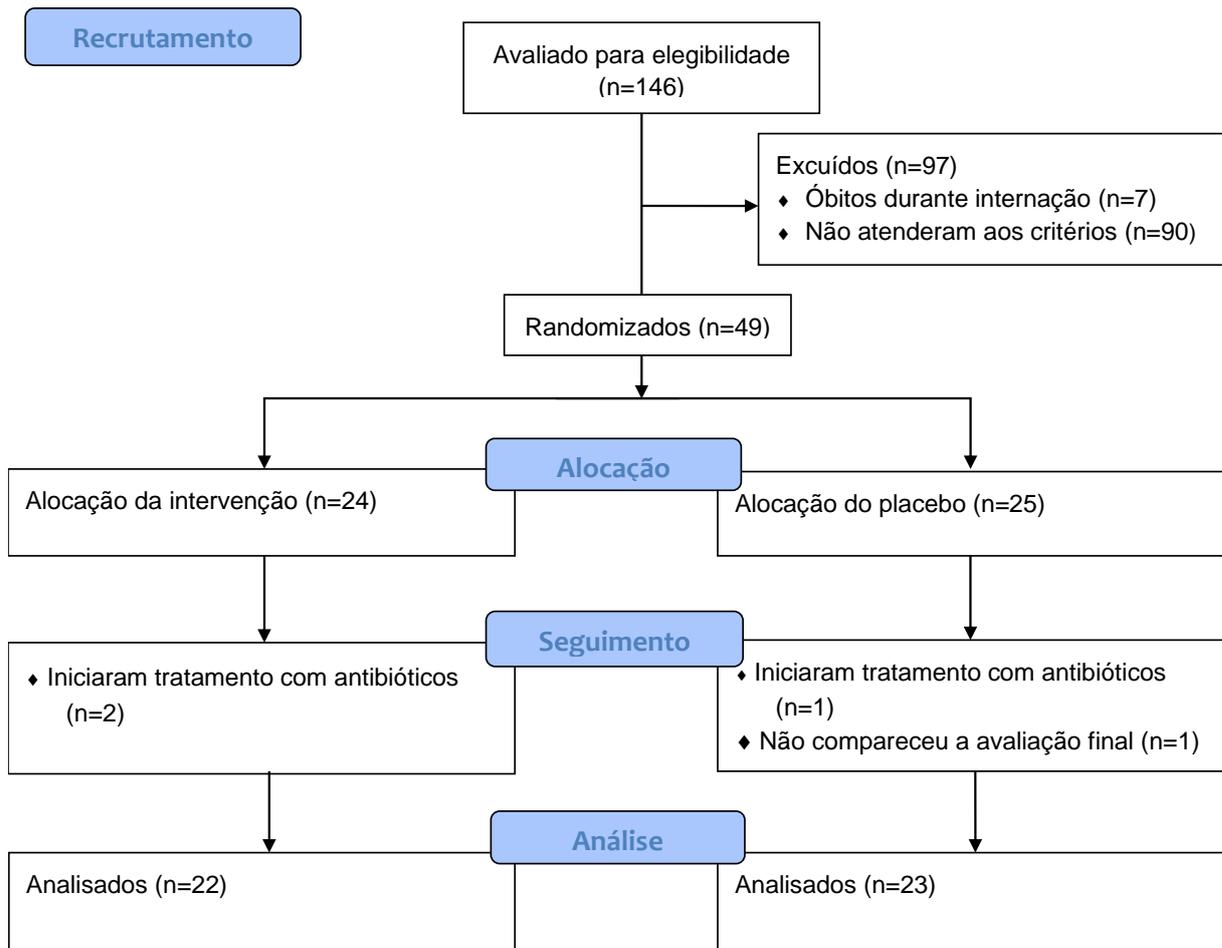
271 **Randomização**

272 Todos os indivíduos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica foram
273 avaliados quanto aos critérios de elegibilidade para a pesquisa (n=146), entre novembro de 2021
274 e março de 2023. Ao todo, 97 pacientes não entraram no estudo e os motivos estão descritos na

275 Figura 1. Desta forma, 49 participantes foram randomizados e alocados nos grupos probiótico
 276 (n=24) e placebo (n=25). Ao longo do estudo, quatro participantes foram perdidos no
 277 seguimento, totalizando 45 participantes analisados.

278

279 Figura 1. Fluxograma do estudo.



280

281

282 Características basais dos participantes

283 A Tabela 1 mostra as características basais dos participantes. Os grupos probiótico e
 284 placebo apresentaram perfil demográfico, de estilo de vida e clínicos semelhantes no momento
 285 basal do estudo. A maioria dos participantes era do sexo masculino (73,3%), com média de
 286 idade de 60,0 anos ($\pm 8,4$ anos) e fumantes atuais (66,7%). Durante o período do estudo, todos
 287 os indivíduos faziam uso de anti-hipertensivos, anticoagulantes e estatinas. Aqueles com

288 diagnóstico de DM2 utilizavam metformina como parte do tratamento. Um participante relatou
 289 uso de insulina NPH e outro relatou o uso de benzodiazepínicos. Nenhum participante relatou
 290 a ocorrência de eventos cardiovasculares anteriores.

291 Quanto à FEVE, os valores medianos foram de 47% (41-65) e 64% (50-65) para os
 292 grupos probiótico e placebo, respectivamente. Vale ressaltar que nenhum participante
 293 apresentou FEVE reduzida (< 40%).

294

295 Tabela 1. Características basais dos participantes.

Características	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
Idade (anos)	61,6 ± 6,4	58,4 ± 9,9	0,400 ^a
Idade (n, %)			0,187 ^b
< 50 anos	1 (4,5)	5 (21,7)	
≥ 50 anos	21 (95,5)	18 (78,3)	
Sexo (n, %)			0,150 ^b
Masculino	14 (63,6)	19 (82,7)	
Feminino	8 (36,4)	4 (17,3)	
Tabagismo (n, %)			0,292 ^b
Nunca fumou ou ex-fumante	9 (40,9)	6 (26,1)	
Fumante atual	13 (56,5)	17 (73,9)	
Fração de ejeção ventricular (%) [†]	47 (41-65)	64 (50-65)	0,085 ^a
Proteína C-reativa (mg/L) ^{†*}	52,4 (27,0 – 92,7)	99,9 (43,8 – 113,2)	0,079 ^a

296

297

298

299

300 Tabela 1. Continuação.

Características	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
Doenças diagnosticadas por médicos antes do evento cardiovascular (n, %)**			0,180 ^c
Nenhuma	7 (31,8)	13 (56,5)	
Doenças cardiovasculares	15 (68,1)	7 (30,4)	
Diabetes tipo 2	4 (18,2)	4 (17,4)	
Outros***	2 (9,1)	1 (4,3)	
Escala de Bristol (n, %)			0,848 ^b
1-2 ou 5-7	14 (63,6)	14 (60,9)	
3-4	8 (36,4)	9 (39,1)	
Presença de sintomas gastrointestinais (desconforto moderado a forte ou alguns a muitos episódios na última semana)****			
Dores abdominais	1 (4,5)	1 (4,3)	1,000 ^c
Refluxo	4 (18,1)	5 (21,7)	0,348 ^c
Náuseas	6 (27,3)	5 (21,7)	1,000 ^c
Constipação	4 (18,1)	2 (8,7)	0,666 ^c
Fezes moles ou líquidas	4 (18,1)	1 (4,3)	0,666 ^c
Flatulência	7 (31,8)	4 (17,4)	0,260 ^b

301 Legenda: *Dados disponíveis de 20 indivíduos em cada grupo.

302 ** A soma das colunas excede 100% porque os indivíduos poderiam apresentar mais de uma doença.

303 *** Doença pulmonar obstrutiva crônica ou hipertrigliceridemia.

304 **** Escala de classificação de sintomas gastrointestinais (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) (Souza *et al.*,

2016). No caso do sintoma “fezes moles ou líquidas”, o grupo probiótico relato variou entre desconforto leve a moderado e no grupo placebo foi leve. ^aTeste de Mann-Whitney. ^bTeste de Qui-Quadrado. ^cTeste exato de Fisher. Os dados quantitativos foram apresentados como média ± desvio padrão. [†]Mediana e intervalo interquartil.

308

309 **Ingestão dietética e estimativa do nível de atividade física**

310 Na Tabela 2, encontram-se os dados sobre a ingestão dietética e a estimativa do gasto
311 energético relativo a atividades físicas, antes e após suplementação. Não houve diferença
312 estatisticamente significativa entre os grupos. Nenhum participante consumiu menos de 800 ou
313 mais de 2300 kcal/dia.

314

315 Tabela 2. Ingestão dietética e nível de atividade física dos participantes.

Variáveis	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
Ingestão dietética			
Basal			
Energia (kcal/dia)	1426,7 ± 427,1	1380,0 ± 310,3	0,670 ^a
Carboidratos (g/dia)	188,8 ± 60,2	204,6 ± 56,4	0,202 ^b
Proteínas (g/dia)	64,4 ± 20,6	57,1 ± 16,7	0,191 ^a
Lipídios (g/dia)	38,3 ± 15,9	32,9 ± 11,0	0,182 ^a
Fibras (g/dia)	11,6 ± 4,3	13,2 ± 4,7	0,237 ^a
90 dias			
Energia (kcal/dia)	1430,8 ± 557,0	1403,5 ± 409,5	0,849 ^a
Carboidratos (g/dia)	183,8 ± 51,7	186,6 ± 49,0	0,851 ^a
Proteínas (g/dia) [†]	62,3 (43,5-98,8)	61,7 (49,9-76,3)	0,684 ^b
Lipídios (g/dia) [†]	34,8 (26,6-61,7)	37,8 (26,3-51,6)	0,983 ^b
Fibras (g/dia) [†]	11,5 (4,6-18,2)	13,8 (11,7-18,2)	0,231 ^b

316

317 Tabela 2. Ingestão dietética e nível de atividade física dos participantes.

Variáveis	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
Nível de atividade física			
Basal (n, %)			
Insuficientemente ativos	11 (50,0)	11 (47,8)	0,884 ^c
Ativos	11 (50,0)	12 (52,2)	
90 dias (n, %)			
Insuficientemente ativos	11 (50,0)	12 (52,2)	0,884 ^c
Ativos	11 (50,0)	11 (47,8)	

318 Legenda: Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão. [†]Mediana e intervalo
 319 interquartil. ^aTeste T de Student independente. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cTeste de qui-quadrado.

320

321 Indicadores antropométricos

322 Na Tabela 3 encontram-se os dados sobre os indicadores antropométricos, antes e após
 323 a suplementação. Não houve diferença significativa entre os grupos.

324

325 Tabela 3 – Indicadores antropométricos dos participantes.

Características	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
IMC (kg/m ²), em adultos			
Basal	29,4 \pm 5,2	27,6 \pm 2,2	0,800 ^a
90 dias	28,4 \pm 5,5	26,6 \pm 2,2	0,735 ^a
Média das diferenças	-1,0 \pm 1,0	-1,0 \pm 0,8	0,422 ^a

326

327

328

329

330 Tabela 3 – Indicadores antropométricos dos participantes.

Características	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
IMC (kg/m²), em idosos			
Basal	28,3 ± 4,7	26,3 ± 3,2	0,197 ^b
90 dias	27,4 ± 4,9	25,0 ± 2,8	0,134 ^b
Média das diferenças	-0,9 ± 1,4	-1,3 ± 1,1	0,378 ^a
CC (cm) – Homens			
Basal	101,3 ± 13,2	98,9 ± 8,6	0,523 ^b
90 dias	97,7 ± 11,6	95,3 ± 8,4	0,486 ^b
Média das diferenças	-3,6 ± 4,0	-3,6 ± 3,3	0,802 ^a
CC (cm) – Mulheres			
Basal	99,2 ± 12,0	99,3 ± 8,2	0,988 ^b
90 dias	95,9 ± 11,1	94,8 ± 7,5	0,866 ^b
Média das diferenças	-3,3 ± 4,9	-4,5 ± 6,2	0,496 ^a
CMB (cm) – Adultos			
Basal	26,6 ± 2,7	26,1 ± 2,0	0,622 ^b
90 dias	27,2 ± 1,9	26,2 ± 1,4	0,169 ^b
Média das diferenças	0,6 ± 2,8	0,1 ± 1,9	0,800 ^a
CP (cm) – Idosos			
Basal	32,5 ± 1,9	32,1 ± 3,5	0,337 ^b
90 dias	32,2 ± 2,3	32,7 ± 1,6	0,256 ^b
Média das diferenças	-0,0 ± 3,3	0,2 ± 1,1	0,429 ^b

331

332

333

334 Tabela 3 – Continuação.

Características	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
EMAP mão esquerda (mm) - Mulheres			
Basal	11,3 ± 4,1	11,6 ± 3,1	0,913 ^b
90 dias	14,6 ± 2,8	13,4 ± 5,3	0,624 ^b
Média das diferenças	3,3 ± 2,8	1,8 ± 3,4	0,552 ^a
EMAP mão direita (mm) - Mulheres			
Basal	12,5 ± 3,6	10,7 ± 1,4	0,174 ^a
90 dias	14,6 ± 2,8	13,9 ± 4,5	0,671 ^a
Média das diferenças	2,0 ± 2,8	3,2 ± 3,6	0,610 ^a
EMAP mão esquerda (mm) - Homens			
Basal	13,8 ± 2,9	14,5 ± 3,2	0,475 ^b
90 dias	15,4 ± 3,9	16,3 ± 3,3	0,799 ^b
Média das diferenças	1,6 ± 4,4	1,8 ± 4,3	0,841 ^a
EMAP mão direita (mm) - Homens			
Basal	13,3 ± 3,3	15,1 ± 2,6	0,087 ^b
90 dias	15,3 ± 3,7	16,9 ± 3,0	0,168 ^b
Média das diferenças	2,0 ± 4,6	1,8 ± 3,8	0,973 ^a
IMMEA (kg/m²) - Homens			
Basal	10,9 ± 1,2	10,7 ± 0,8	0,614 ^b
90 dias	10,8 ± 1,2	10,4 ± 1,2	0,434 ^b
Média das diferenças	0,0 ± 0,4	-0,2 ± 0,8	0,300 ^a

335

336

337

338 Tabela 3 – Continuação.

Características	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
IMMEA (kg/m ²) - Mulheres			
Basal	9,0 ± 0,8	8,7 ± 1,5	0,696 ^b
90 dias	8,9 ± 0,8	8,6 ± 1,5	0,641 ^b
Média das diferenças	-0,1 ± 0,2	-0,1 ± 0,4	0,865 ^a

339 Legenda: IMC – Índice de Massa Corporal. CC – Circunferência da cintura. CMB – Circunferência muscular do
 340 braço. CP – Circunferência da panturrilha. EMAP – Espessura do músculo adutor do polegar. IMMEA - Índice de
 341 massa muscular esquelética apendicular. ^aTeste de Mann-Whitney. ^bTeste T de Student independente.

342

343 Quanto à fração de ejeção ventricular após a suplementação, a mediana foi 62% (53-65)
 344 para o grupo placebo e 54,5% (46-64) para o grupo probiótico, sem diferença significativa entre
 345 os grupos (teste de Mann-Whitney, p = 0,119). Sobre a proteína C-reativa após a suplementação,
 346 o grupo placebo apresentou mediana de 1,4 (1,0 – 4,8) e o grupo probiótico a mediana de 3,3
 347 (1,5 – 5,5), sem diferença significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, p = 0,285).

348

349 Força muscular

350 Considerando toda a amostra, a suplementação de probióticos não alterou
 351 significativamente a FPM (Tabela 4). Complementarmente, realizou-se uma análise
 352 dicotômica, considerando a adequação da FPM no momento basal entre homens com idade ≥
 353 50 anos, de acordo com as classificações propostas por Cruz-Jentoft *et al.* ^[18] e Delinocente *et*
 354 *al.* ^[19], visto que a última revisão sistemática publicada demonstrou efeitos significativos de
 355 probióticos na força muscular nesta faixa etária (Tabela 5) ^[15].

356 Não houve diferença significativa entre os grupos na análise de subgrupo realizada entre
 357 os homens, utilizando-se os pontos de corte de Cruz-Jentoft *et al.* ^[18] e Delinocente *et al.* ^[19],
 358 antes e após a suplementação, para nenhuma variável de caracterização. Quanto aos desfechos,

359 não foram encontradas diferenças significativas, considerando os pontos de corte de Cruz-
 360 Jentoft *et al.* ^[18]. Por outro lado, observou-se uma diferença significativa entre os grupos para
 361 a baixa FPM (< 27kg/f) da mão não dominante, segundo pontos de corte propostos por
 362 Delinocente *et al.* ^[19] (diferença de médias: 4,6 kg/f; p = 0,044).

363

364 Tabela 4 - Medidas de força muscular dos participantes.

Variáveis	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
FPM (kg/f), mão dominante			
Homens			
Basal	25,1 ± 10,3	26,7 ± 5,6	0,558 ^a
90 dias	29,3 ± 6,1	29,8 ± 9,3	0,851 ^a
Média das diferenças	4,6 ± 7,0	3,1 ± 5,8	0,672 ^b
FPM (kg/f), mão dominante			
Mulheres			
Basal	12,2 ± 3,7	14,7 ± 1,5	0,230 ^a
90 dias	16,6 ± 3,6	17,2 ± 1,5	0,754 ^a
Média das diferenças	4,4 ± 2,4	2,5 ± 1,7	0,140 ^b
FPM (kg/f), mão não dominante			
Homens			
Basal	27,2 ± 10,4	26,1 ± 6,0	0,408 ^b
90 dias	29,4 ± 6,2	28,7 ± 9,5	0,812 ^a
Média das diferenças	2,6 ± 8,4	2,6 ± 6,2	0,477 ^b

365

366

367

368

369 Tabela 4 - Continuação.

Variáveis	Probiótico (n=22)	Placebo (n=23)	Valor-p
FPM (kg/f), mão não dominante			
Mulheres			
Basal	12,4 ± 2,5	13,2 ± 1,4	0,616 ^a
90 dias	15,4 ± 3,8	19,8 ± 4,2	0,123 ^a
Média das diferenças	3,0 ± 3,5	6,7 ± 3,1	0,101 ^b

370 Legenda: Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão. FPM – Força de preensão manual. ^aTeste T
 371 de Student independente. ^bTeste de Mann-Whitney.

372

373 Tabela 5 - Força de preensão manual entre homens com idade igual ou superior a 50 anos, de
 374 acordo com a adequação dos pontos de corte propostos por Cruz-Jentoft *et al.* ^[18] e Delinocente
 375 *et al.* ^[19].

Pontos de corte	Probiótico (n=14)	Placebo (n=16)	Valor-p
Cruz-Jentoft <i>et al.</i>			
Adequada (≥ 27 kgf)			
Mão dominante			
Basal	28,8 ± 9,4	29,0 ± 4,5	0,949 ^a
90 dias	32,5 ± 5,3	34,6 ± 5,3	0,420 ^a
Baixa (< 27 kgf)			
Mão dominante			
Basal	18,4 ± 8,9	22,4 ± 4,0	0,312 ^a
90 dias	24,0 ± 2,8	20,4 ± 6,1	0,259 ^a

376

377

378

379 Tabela 5 – Continuação.

Adequação dos pontos de corte	Probiótico (n=14)	Placebo (n=16)	Valor-p
Cruz-Jentoft <i>et al.</i>			
Adequada (≥ 27 kgf)			
Mão não dominante			
Basal	32,7 \pm 4,9	29,5 \pm 1,1	0,174 ^b
90 dias	32,0 \pm 5,5	33,7 \pm 5,1	0,625 ^b
Baixa (< 27 kgf)			
Mão não dominante			
Basal	17,2 \pm 10,2	21,0 \pm 3,7	0,552 ^b
90 dias	23,7 \pm 2,8	20,5 \pm 6,0	0,352 ^a
Delinocente <i>et al.</i>			
Adequada (≥ 32 kg/f)			
Mão dominante			
Basal	34,8 \pm 3,3	35,5 \pm 4,9	1,000 ^b
90 dias	37,0 \pm 3,5	37,5 \pm 3,8	0,747 ^b
Baixa (< 32 kg/f)			
Mão dominante			
Basal	19,6 \pm 8,5	24,8 \pm 4,0	0,128 ^b
90 dias	25,8 \pm 2,9	23,0 \pm 6,5	0,342 ^b
Adequada (≥ 32 kg/f)			
Mão não dominante			
Basal	35,8 \pm 4,8	--	--
90 dias	41,5 \pm 0,7	37 \pm 3,2	0,117 ^a

381 Tabela 5 – Continuação.

Adequação dos pontos de corte	Probiótico (n=14)	Placebo (n=16)	Valor-p
Delinocente et al.			
Baixa (< 32 kg/f)			
Mão não dominante			
Basal	22,4 ± 9,6	25,8 ± 5,0	0,263 ^b
90 dias	27,2 ± 6,2	22,6 ± 3,3	0,044^a

382 Legenda: ^a Teste T de Student independente. ^b Teste de Mann-Whitney. No momento basal, não havia homens com
 383 idade ≥ 50 anos de idade com FPM adequada no grupo placebo.

384

385 Adesão à suplementação e efeitos adversos

386 Quanto à adesão a suplementação, o grupo probiótico apresentou uma média percentual
 387 de consumo do suplemento de 99,1 ± 1,6% e o grupo placebo de 98,5 ± 2,6%, sem diferença
 388 significativa (p=0,978; Teste de Mann Whitney). Nenhum participante relatou a existência de
 389 efeitos adversos relacionados à suplementação ou ficou dois dias consecutivos ou mais sem
 390 ingerir os suplementos.

391

392 DISCUSSÃO

393

394 Nossas análises demonstraram que a suplementação com *Lacticaseibacillus paracasei*
 395 CCT 7861, *Lacticaseibacillus rhamnosus* CCT 7863, *Lacticaseibacillus acidophilus* CCT
 396 7947, *Bifidobacterium lactis* CCT 7858 (4x10⁹ UFC/dia) melhorou a força muscular em
 397 homens revascularizados com idade ≥ 50 anos e baixa FPM, após 90 dias de tratamento. De
 398 acordo com o nosso conhecimento, não há estudos publicados que demonstram a
 399 suplementação de múltiplas cepas de probióticos nessa população específica.

400 Embora poucos estudos conduzidos em humanos tenham avaliado o efeito de
401 probióticos na força muscular [15], a suplementação de probióticos tem demonstrado a
402 capacidade de limitar a resistência à insulina, regular as vias metabólicas em diferentes tecidos
403 ou reduzir os processos inflamatórios e o estresse oxidativo, condições determinantes na luta
404 contra perda e função da massa muscular (sarcopenia e/ou caquexia) ou otimização do
405 desempenho muscular [37].

406 A revisão sistemática com meta-análise mais recente sobre os efeitos dos probióticos na
407 massa muscular, força muscular e massa magra total em adultos e idosos [15] não encontrou
408 estudos que avaliaram indivíduos após o IAM. De 24 ensaios clínicos randomizados incluídos,
409 apenas seis avaliaram o desfecho força muscular [38-43]. Destes, apenas três estudos mediram a
410 força muscular por FPM [38-40] e apenas dois combinaram os gêneros *Lactobacillus* e
411 *Bifidobacterium* [38,41]. Um desses estudos foi realizado em 92 indivíduos com insuficiência
412 cardíaca crônica e o mesmo tempo de suplementação da presente pesquisa. Os resultados
413 demonstraram uma melhora na força muscular no grupo suplementado com probióticos
414 (diferença de médias: 3,69 kg/f), além de associações significativas com biomarcadores
415 plasmáticos que podem auxiliar na detecção de sarcopenia [38].

416 Dentre os resultados da revisão sistemática mencionada, observou-se uma melhora
417 significativa na força muscular global apenas em adultos mais velhos e idosos (≥ 50 anos) que
418 realizaram suplementação por períodos mais prolongados (≥ 12 semanas) [15]. Desse modo, foi
419 realizado a classificação da FPM segundo pontos de adequação proposto por Delinocente *et al.*
420 [19], visto que foram considerados em seu estudo dados extraídos de pesquisas longitudinais
421 com amostra representativa de adultos mais velhos (≥ 50 anos) brasileiros. De acordo com
422 Cruz-Jentolf *et al.* [18], recomenda-se a adoção de pontos de corte baseado em populações
423 normativas regionais quando disponíveis. Embora o presente estudo não tenha demonstrado
424 benefício da suplementação de probióticos considerando toda a amostra, em homens adultos

425 com idade ≥ 50 anos e baixa força muscular, a suplementação com probióticos aumentou
426 significativamente a FPM na mão não dominante, da mesma forma como observado na revisão
427 sistemática [15]. A mão dominante geralmente já tem maior força e é mais utilizada nas
428 atividades diárias, o que pode torná-la menos responsiva a pequenas mudanças induzidas por
429 intervenções como o probiótico. A mão não dominante, por ter menor uso e força inicial mais
430 baixa, pode ter apresentado maior margem para melhora ao longo dos 90 dias. Além disso, é
431 importante ressaltar que, após a suplementação, a média de FPM neste grupo ficou acima do
432 ponto de corte estabelecido pelo Consenso Europeu de Sarcopenia (27 kg/f).

433 A suplementação de probióticos no contexto do IAM tem sido explorada devido ao seu
434 potencial efeito anti-inflamatório e modulador da microbiota intestinal. No entanto, neste
435 estudo, observou-se uma redução significativa da PCR após 90 dias em ambos os grupos
436 (probiótico e placebo), sem diferença estatística entre eles. Apesar da escassez de estudos
437 quanto ao uso de probióticos em indivíduos com IAM para efeitos de comparação, um ensaio
438 clínico randomizado conduzido em 44 participantes com IAM (média de idade: 56,9 anos) e
439 submetidos à angioplastia coronária transluminal percutânea, demonstrou uma redução
440 significativa nas concentrações plasmáticas de PCR no grupo probiótico em relação ao grupo
441 placebo ($-1,44 \pm 0,70$ vs. $0,65 \pm 0,98$ mg/L, respectivamente, $p = 0,042$), após a suplementação
442 com cepas de *Lactobacillus* ($1,6 \times 10^9$ UFC/dia, por 12 semanas) [44]. Segundo o estudo de
443 Giron *et al.* [37], os probióticos podem modular a massa e função muscular através da atenuação
444 da produção de citocinas pró-inflamatórias circulantes como TNF- α , IFN- γ e IL-6 e/ou estímulo
445 a síntese de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e no potencial de mitigar a resistência à
446 insulina, regular vias metabólicas em diferentes tecidos, além de reduzir a inflamação e o
447 estresse oxidativo. Conseqüentemente, os probióticos podem modular a inflamação e a
448 absorção de nutrientes, afetando a recuperação muscular. Indivíduos mais velhos geralmente
449 apresentam uma resposta inflamatória crônica de baixo grau (*inflammaging*), que pode ser

450 amenizada pelo probiótico, levando a um melhor aproveitamento de nutrientes e aumento da
451 força muscular.

452 Embora não tenha havido diferenças significativas nas medidas antropométricas de
453 massa muscular entre os grupos, alguns estudos têm demonstrado a ocorrência de desfechos
454 desfavoráveis relacionados à antropometria nos indivíduos com baixa FPM: incapacidade
455 funcional, quedas, hospitalizações, descondicionamento físico e mortes prematuras [18,19]. De
456 forma geral, estratégias integradas podem fortalecer o anabolismo e força muscular, como dieta
457 hiperproteica, uso de probióticos, atividade física e estado nutricional adequado, indicadas para
458 todas as idades, com ênfase em idosos e pessoas com obesidade, visto que estas populações
459 apresentam maior risco de desenvolver sarcopenia [35].

460 O estudo apresenta algumas limitações, como as possíveis variações intra e
461 interindividuais no estilo de vida (embora todos tenham recebido as mesmas orientações
462 durante o período da pesquisa), e o possível subrelato na ingestão dietética, considerando que
463 a maioria dos indivíduos apresentava excesso de peso. Entre os pontos fortes destacam-se o
464 desenho do estudo (randomizado, placebo-controlado e triplo-cego), a adesão à suplementação
465 de ambos os grupos (>98%), assim como os critérios de elegibilidade que não permitiram a
466 participação de indivíduos que tinham exposição a fatores confundidores ambientais.

467

468 **CONCLUSÃO**

469 Embora na análise envolvendo toda a amostra não foram encontradas diferenças
470 significativas, a suplementação de múltiplas cepas de probióticos (*Lacticaseibacillus paracasei*
471 CCT 7861, *Lacticaseibacillus rhamnosus* CCT 7863, *Lacticaseibacillus acidophilus* CCT
472 7947, *Bifidobacterium lactis* CCT 7858) durante 90 dias melhorou a força muscular da mão
473 não dominante em homens com idade ≥ 50 anos e com baixa FPM segundo pontos de corte
474 regional, submetidos à revascularização miocárdica.

475 **Agradecimentos:** Ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da
476 Universidade Federal da Grande Dourados (PPGANS-UFGD) pelo suporte técnico e
477 pedagógico. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela
478 bolsa de estudos concedida às duas primeiras autoras, à equipe do Hospital Evangélico Dr. e
479 Sra. Goldsby King pelo local concedido para realização da pesquisa e à empresa Gabbia (Barra
480 Velha, SC, Brasil) por doar os suplementos.

481

482 **Declaração de financiamento:** Não houve financiamento de entidades ou órgãos públicos ou
483 privados para esta pesquisa.

484

485 **Conflito de interesses:** Os suplementos foram cedidos pela empresa Gabbia® (Barra Velha,
486 SC, Brasil), sem conflito de interesse com os pesquisadores.

487

488 **Contribuições dos autores:** Conceitualização: R.F. Metodologia: R.F. Validação: I.M.G.,
489 E.G.S., R.F. Análise formal: I.M.G., R.F. Investigação: I.M.G., E.G.S, L.Q.T.C., M.A.C.,
490 M.D.P., A.V.M. Curadoria de dados: I.M.G., E.G.S, L.Q.T.C., M.A.C., R.F. Escrita do
491 manuscrito original: I.M.G., R.F. Escrita – Revisão e edição: I.M.G., E.G.S, L.Q.T.C., M.A.C.,
492 M.D.P., A.V.M., R.F. Supervisão: R.F. Administração do projeto: R.F. Todos os autores leram e
493 concordaram com a versão publicada do manuscrito.

494

495 **REFERÊNCIAS**

496

497 1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJ, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular Diseases
498 and Risks Collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-
499 2022. Journal of the American College of Cardiology, 2023;82(25),2350-2473.

- 500 2.GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Mortalidade global, regional e nacional
501 específica por idade e sexo para 282 causas de morte em 195 países e territórios, 1980–
502 2017: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study
503 2017. *Lancet* 2018;392,1736-1788.
- 504 3.GBD 2017 DALYs e colaboradores HALE. Anos de vida ajustados por incapacidade
505 (DALYs) globais, regionais e nacionais para 359 doenças e lesões e expectativa de vida
506 saudável (HALE) para 195 países e territórios, 1990–2017: uma análise sistemática para
507 o Estudo da Carga Global de Doenças 2017. *Lancet* 2018; 392,1859-1922.
- 508 4.Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR *et al.*
509 Estatística Cardiovascular - Brasil 2023. *Arquivos Brasileiros de*
510 *Cardiologia*, 2024;121(2), e20240079.
- 511 5.Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on
512 coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*,
513 2019;234(10),16812-16823.
- 514 6.Nascimento BR, Brant LCC, Naback ADN, Veloso GA, Polanczyk CA, Ribeiro ALP *et*
515 *al.* Carga de doenças cardiovasculares atribuível aos fatores de risco nos países de língua
516 portuguesa: dados do estudo “Global Burden of Disease 2019”. *Arquivos Brasileiros de*
517 *Cardiologia* 2022;118(6),1028-1048.
- 518 7.Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery
519 disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*,
520 2020;52.
- 521 8.Vahed SZ, Barzegari A, Zuluaga M, Letourneur D, Pavon-Djavid G. Myocardial
522 infarction and gut microbiota: an incidental connection. *Pharmacological Research*,
523 2018;129,308-317.

- 524 9.Fonseca DC, Rocha IMGR, Waitzberg DL. Disbiose. In: Waitzberg DL, Rocha RM,
525 Almeida AH. Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento. Rio de Janeiro:
526 Ateneu; 2021.
- 527 10. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut microbiota contribute to age-related
528 changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-
529 muscle axis. *Calcified Tissue International*,2018;102(4),433-442.
- 530 11. Prokopidis K, Chambers E, Ni Lochlainn M, Witard OC. Mechanisms linking the gut-
531 muscle axis with muscle protein metabolism and anabolic resistance: implications for
532 older adults at risk of sarcopenia. *Frontiers in Physiology*,2021;12,e770455.
- 533 12. Núñez-Cortés R, del Pozo Cruz B, Gallardo-Gómez D, Calatayud J, Cruz-Montecinos
534 C, López-Gil JF *et al.* Handgrip strength measurement protocols for all-cause and cause-
535 specific mortality outcomes in more than 3 million participants: A systematic review
536 and meta-regression analysis. *Clinical Nutrition*, 2022;41(11),2473-2489.
- 537 13. Talmor-Barkan Y, Kornowski R. The gut microbiome and cardiovascular risk: current
538 perspective and gaps of knowledge. *Future Cardiology*, 2017;13(3),191-194.
- 539 14. Dosh L, Ghazi M, Haddad K, El Masri J, Hawi J, Leone A et al. Probiotics, gut
540 microbiome, and cardiovascular diseases: An update. *Transplant Immunology*, 2024,
541 102000.
- 542 15. Prokopidis K, Giannos P, Kirwan R, Ispoglou T, Galli F, Witard OC. Impact of
543 probiotics on muscle mass, muscle strength and lean mass: a systematic review and
544 meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and
545 Muscle*, 2023;14(1),30-44.
- 546 16. Karim A, Muhammad T, Shah I, Khan J, Qaisar R. A multistrain probiotic reduces
547 sarcopenia by modulating Wnt signaling biomarkers in patients with chronic heart
548 failure. *Journal of Cardiology*, 2022;80(5),449-455.

- 549 17. Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MTL, Kac G. Reference values of
550 handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clinical nutrition*,
551 2008;27(4),601-607.
- 552 18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia:
553 revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*,
554 2019;48(1),16-31.
- 555 19. Delinocente MLB, de Carvalho DHT, de Oliveira Máximo R, Chagas MHN, Santos
556 JLF, de Oliveira Duarte YA *et al.* Accuracy of different handgrip values to identify
557 mobility limitation in older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2021;94,
558 104347.
- 559 20. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle
560 mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *The*
561 *American journal of clinical nutrition*, 2000;72(3),796-803.
- 562 21. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of
563 nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*, 1981;34(11),2540-2545.
- 564 22. Lohman TG. Avanços na avaliação da composição corporal. *Curr Issues Exerc Sci Ser*
565 *Monogr*, 1992;3.
- 566 23. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of
567 nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*, 1974;27(10),1052-1058.
- 568 24. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the
569 nonambulatory elderly from anthropometry. *Journal of the American Dietetic*
570 *Association*, 1988;88(5),564-568.
- 571 25. Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Calf
572 circumference: cutoff values from the NHANES 1999-2006. *Am J Clin Nutr*
573 2021;113(6):1679e87.

- 574 26. Lameu EB, Gerude MF, Corrêa RC, Lima KA. Adductor pollicis muscle: a new
575 anthropometric parameter. *Revista do Hospital das Clínicas*, 2004;59, 57-62.
- 576 27. World health organization. BMI classification [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO,
577 2008. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- 578 28. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care: Clinics in*
579 *Office Practice*, 1994; 21(1),55-67.
- 580 29. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. TBCA. Universidade de São Paulo
581 (USP): Food Research Center (FoRC). Versão 7.2. São Paulo, 2023. Disponível em:
582 <http://www.tbca.net.br/>.
- 583 30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de
584 Promoção da Saúde. Guia Alimentar para a População Brasileira. 2ª ed. Brasília:
585 Ministério da Saúde, 2019.
- 586 31. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic
587 studies. *The American journal of clinical nutrition*, 1997;65(4), 1220S-1228S.
- 588 32. Matsudo S, Araújo T, Marsudo V, Andrade D, Andrade E, Braggion G. Questionário
589 internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no
590 *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*, 2001;05-18.
- 591 33. Pitanga FJG, Matos S, Almeida MDC, Barreto SM, Aquino EM. Leisure-time physical
592 activity, but not commuting physical activity, is associated with cardiovascular risk
593 among ELSA-Brasil participants. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2018;110,36-43.
- 594 34. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DCD, Rassi S et al.
595 Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq. bras. cardiol*,
596 2018;436-539.
- 597 35. Souza GS, Sardá FAH, Giuntini EB, Gumbrevicius I, Morais MBD, Menezes EWD.
598 Translation and validation of the brazilian portuguese version of the Gastrointestinal

- 599 Symptom Rating Scale (GSRS) Questionnaire. *Arquivos de gastroenterologia*,
600 2016;53,146-151.
- 601 36. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time.
602 *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1997;32(9),920-924.
- 603 37. Giron M, Thomas M, Dardevet D, Chassard C, Savary-Auzeloux I. Gut microbes and
604 muscle function: can probiotics make our muscles stronger?. *Journal of cachexia,*
605 *sarcopenia and muscle*, 2022;13(3),1460-1476.
- 606 38. Lee MC, Tu YT, Lee CC, Tsai SC, Hsu HY, Tsai TY *et al.* *Lactobacillus plantarum*
607 *TWK10* improves muscle mass and functional performance in frail older adults: A
608 randomized, double-blind clinical trial. *Microorganisms*, 2021; 9(7),1466.
- 609 39. Lei M, Hua LM, Wang DW. The effect of probiotic treatment on elderly patients with
610 distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised
611 clinical trial. *Beneficial microbes*, 2016;7(5),631-638.
- 612 40. Karim A, Muhammad T, Shah I, Khan J, Qaisar R. A multistrain probiotic reduces
613 sarcopenia by modulating Wnt signaling biomarkers in patients with chronic heart
614 failure. *Journal of Cardiology*, 2022;80(5),449-455.
- 615 41. Toohey JC, Townsend JR, Johnson SB, Toy AM, Vantrease WC, Bender D. Effects of
616 probiotic (*Bacillus subtilis*) supplementation during offseason resistance training in
617 female division I athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research*,
618 2020;34(11),3173-3181.
- 619 42. Tarik M, Ramakrishnan L, Bhatia N, Goswami R, Kandasamy D, Roy A. The effect of
620 *Bacillus coagulans* Unique IS-2 supplementation on plasma amino acid levels and
621 muscle strength in resistance trained males consuming whey protein: A double-blind,
622 placebo-controlled study. *European Journal of Nutrition*, 2022;61(5),2673-2685.

- 623 43. Ibrahim NS, Muhamad AS, Ooi FK, Meor-Osman J, Chen CK. The effects of combined
624 probiotic ingestion and circuit training on muscular strength and power and cytokine
625 responses in young males. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*,
626 2018;43(2),180-186.
- 627 44. Moludi J, Saiedi S, Ebrahimi B, Alizadeh M, Khajebishak Y, Ghadimi SS. Probiotics
628 supplementation on cardiac remodeling following myocardial infarction: a single-center
629 double-blind clinical study. *Journal of cardiovascular translational research*,
630 2021;14,299-307.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta seção, algumas considerações sobre o estudo serão realizadas e perspectivas teóricas serão apresentadas para a melhor compreensão dos achados:

- A força de preensão manual (FPM), avaliada por meio da dinamometria, é amplamente reconhecida na literatura científica como o padrão de referência para a mensuração da força muscular (Schlüssel *et al.*, 2008; Shechtman *et al.*, 2003; Cruz-Jentoft *et al.*, 2019; Delinocente *et al.*, 2021). Além disso, a FPM tem sido amplamente utilizada em estudos longitudinais para prever desfechos clínicos em diversas condições de saúde, incluindo DCV, síndrome metabólica e fragilidade em idosos. Dessa forma, sua aplicação por meio da dinamometria é um método altamente sensível e confiável para avaliar a força muscular e monitorar a saúde e funcionalidade ao longo do tempo.
- Este é o primeiro ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e triplo cego em indivíduos após IAM submetidos a revascularização miocárdica em que buscou avaliar o efeito de múltiplas cepas de probióticos na força muscular.
- Embora tenha realizado o cálculo amostral com base em um estudo clínico em população cardiovascular (Karim *et al.*, 2022) e com características próximas a esse estudo, o presente estudo não foi capaz de melhorar a força muscular na população total (homens e mulheres), embora tenhamos levado em consideração critérios de exclusão robustos com o objetivo de manter as amostras comparáveis com base na ingestão dietética, hábitos de vida, clínicos e demográficos.
- Com o objetivo de fortalecer a robustez das evidências demonstradas neste estudo, foi conduzido um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e triplo cego, com um delineamento metodológico rigoroso. Diversos fatores de confusão inerentes a esse tipo de investigação foram minimizados por meio de critérios de exclusão ou monitorados ao longo do estudo, não sendo identificadas diferenças significativas entre os grupos de intervenção. Além disso, a adesão à suplementação pelos participantes foi quase total e nenhum relato de efeitos adversos foi registrado.
- Um ponto fundamental a ser considerado ao comparar estudos em humanos e em animais é que os seres humanos vivem em condições não controladas, estando sujeitos a diversas variáveis ambientais que podem impactar os resultados da pesquisa. Apesar do uso de métodos estatísticos para minimizar fatores de confusão, mediação ou interação, é praticamente impossível eliminá-los completamente em estudos clínicos. Essa limitação é reconhecida pela Colaboração Cochrane, cuja ferramenta de avaliação

de risco de viés classifica os estudos em risco alto, algumas preocupações ou baixo risco, mas nunca em ausência total de viés.

- Como principais dificuldades e limitações deste estudo pode-se destacar que a pesquisa foi realizada em período de pandemia, sendo necessário a readequação de todo planejamento prévio do estudo. Para contornar essas dificuldades no início do estudo, apenas duas alunas, juntamente ao médico e a nutricionista do hospital, realizaram as coletas e análises durante este período.
- Como pontos fortes do estudo, pode-se destacar que todos os cuidados para manter a robustez metodológica foram tomadas. A exemplo disso, o método de randomização, cegamento e ocultamento das alocações, os quais foram realizados por um pesquisador não envolvido no estudo. Além disso, apenas duas pesquisadoras treinadas foram responsáveis por coletar as medidas antropométricas, minimizando os riscos de viés no estudo.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, B. R. *et al.* A fisioterapia no pós-operatório de revascularização do miocárdio: reflexões sobre a reabilitação no enfoque da integralidade em saúde. **Fisioterapia Brasil**, v. 21, n.1, p. 31-38, 2020.
- ALMEIDA, A. H.; FRANCO, S. F. Microbiota intestinal - Caracterização e função. In: WAITZBERG, D. L; ROCHA, R. M.; ALMEIDA, A. H. **Microbiota gastrointestinal: Da disbiose ao tratamento**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
- BILSKI, J. *et al.* Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. Role of physical exercise, microbiota and myokines. **Cells**, v. 11, n. 1, e160, 2022.
- BINDA, S. *et al.* Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, e1662, 2020.
- BOLGER, A. M.; LOHSE, M.; USADEL, B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. **Bioinformatics**, v. 30, n. 15, p. 2114–2120, 2014.
- BORGERAAS, H. *et al.* Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 2, p. 219–232, 2018.
- BOTTACINI, F. *et al.* Diversity, ecology and intestinal function of bifidobacteria. **Microbial Cell Factories**, v. 13, p. 1-15, 2014. Suplemento 1.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. **Guia Alimentar para a População Brasileira**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 151p.
- CAPORASO, J. G. *et al.* QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. **Nature Methods**, v. 7, n. 5, p. 335-336, 2010.
- CARVALHO, T. *et al.* Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 943–987, 2020.
- CHENG, M. *et al.* Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, e1347047, 2024.
- CHOROSZY, M. *et al.* Human Gut Microbiota in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Metabolites**, v.12, n.12, e1165, 2022.
- CHULUCK, J. B. G. *et al.* The influence of intestinal microbiota on human health: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 16308-16322, 2023.
- CHUMLEA, W. C. *et al.* Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 88, n. 5, p. 564–568, 1988.
- COMEAU, A. M.; DOUGLAS, G. M.; LANGILLE, M. G. I. Microbiome helper: A custom and streamlined workflow for microbiome research. **mSystems**, v. 2, n. 1, 2017.

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

D'ALMEIDA; K. S. M.; ZUCHINALI, P.; SOUZA, G. C. **Cirurgia de revascularização do miocárdio**. In: OLIVEIRA, A.M, SOUZA, G.C. *Nutrição em Cardioendocrinologia*. Rio de Janeiro: Rubio, 2018. p. 151-160.

DAMLUJI, A. A. *et al.* Sarcopenia and cardiovascular diseases. **Circulation**, v. 147, n. 20, p. 1534-1553, 2023.

DA SILVA BAUER, P *et al.* Fatores preditivos de limitação funcional após cirurgia cardíaca: estudo de coorte retrospectivo. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 27, n. 5, e100550, 2023.

DA SILVA PONTES, K. S. *et al.* Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 8, p. 4915-4931, 2021.

DELINOCENTE, M. L. B. *et al.* Accuracy of different handgrip values to identify mobility limitation in older adults. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 94, p. 104347, 2021.

DICERBO, A. *et al.* Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. **Journal of Clinical Pathology**, v. 69, n. 3, p. 187-203, 2016.

DU, R. *et al.* Health-related quality of life and associated factors in patients with myocardial infarction after returning to work: a cross-sectional study. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 18, n. 1, e190, 2020.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017. Suplemento 1.

FENG, L. *et al.* Prevalence of depression in myocardial infarction: a PRISMA-compliant meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 8, e14596, 2019.

FONSECA D. C.; ROCHA, I. M. G. R.; WAITZBERG, D. L. Disbiose. In: WAITZBERG, D. L; ROCHA, R. M.; ALMEIDA, A. H. **Microbiota gastrointestinal: Da disbiose ao tratamento**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.

FORSLUND, K. *et al.* Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. **Nature**, v. 528, n. 7581, p. 262-266, 2015.

FRISANCHO, A. R. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 27, n. 10, p. 1052–1058, 1974.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, n. 11, p. 2540–2545, 1981.

GAO, K. *et al.* Association between sarcopenia and cardiovascular disease among middle-aged and older adults: Findings from the China health and retirement longitudinal study. **EClinicalMedicine**, v. 44, e101264, 2022.

GIRON, M. *et al.* Gut microbes and muscle function: can probiotics make our muscles stronger? **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 13, n. 3, p. 1460-1476, 2022.

GIZARD, F.; FERNANDEZ, A.; DE VADDER, F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. **Nutrition and Metabolic Insights**, v.13, e 1178638820980490, 2020.

GOMAA, E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie Van Leeuwenhoek**, v. 113, n. 12, p. 2019-2040, 2020.

GONZALEZ, M. C. *et al.* Calf circumference: cutoff values from the NHANES 1999–2006. **The American journal of clinical nutrition**, v. 113, n. 6, p. 1679-1687, 2021.

GROSICKI, G J. *et al.* Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis. **Calcified Tissue International**, v. 102, n. 4, p. 433-442, 2018.

GUARNER, F.; SANDERS, M. E.; SZAJEWSKA, H. **World Gastroenterology Organisation global guidelines: probiotics and prebiotics February 2023**. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>. Acesso em: 27 julho 2024.

HILL, C. *et al.* Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, 2014.

HOFELD, B. C. *et al.* Lactobacillus plantarum 299v probiotic supplementation in men with stable coronary artery disease suppresses systemic inflammation. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, e3972, 2021.

IBRAHIM, N. S. *et al.* The effects of combined probiotic ingestion and circuit training on muscular strength and power and cytokine responses in young males. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 43, n. 2, p. 180-186, 2018.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). GBD Results. Seattle: IHME, University of Washington, 2024. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/?params=gbd-api-2021-permalink/8163177fe2954dd94743f3d31d33c806> . Acesso em: 21 jan. 2025.

KAMIMURA, M. A. *et al.* Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 1, p. 97–105, 2004.

KARIM, A. *et al.* A multistrain probiotic reduces sarcopenia by modulating Wnt signaling biomarkers in patients with chronic heart failure. **Journal of Cardiology**, v. 80, n. 5, p. 449–455, 2022.

KNUUTI, J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. **European Heart Journal**, v. 41, n. 3, p. 407–477, 2020.

KOPYLOVA, E.; NOÉ, L.; LÈ NE TOUZET, H. SortMeRNA: fast and accurate filtering of ribosomal RNAs in metatranscriptomic data. **Bioinformatics**. v. 28, n. 24, p. 3211–3217, 2012.

KOUTNIKOVA, H. *et al.* Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ Open**, v. 9, n. 3, e017995, 2019.

KOTHARI, D.; PATEL, S.; KIM, S. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 537-547, 2019.

LAMEU, E. B. *et al.* Adductor policis muscle: a new anthropometric parameter. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 59, n. 2, p. 57–62, 2004.

LARI, A. *et al.* The effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on metabolic risk factors in patients with chronic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 31, n.10, p. 2766-2778, 2021.

LEE, M.C. *et al.* *Lactobacillus plantarum* TWK10 improves muscle mass and functional performance in frail older adults: A randomized, double-blind clinical trial. **Microorganisms**, v. 9, n. 7, e1466, 2021.

LEE, R. C. *et al.* Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 796–803, 2000.

LEI, M.; HUA, L. M.; WANG, D. W. The effect of probiotic treatment on elderly patients with distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. **Beneficial Microbes**, v. 7, n. 5, p. 631-637, 2016.

LEWIS, S. J.; HEATON, K. W. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 32, n. 9, p. 920–924, 1997.

LIBBY, P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. **Cardiovascular Research**, v. 117, n. 13, p. 2525-2536, 2021.

LIBBY, P. *et al.* Atherosclerosis. **Nature Review Disease Primers**, v. 5, n. 1, e56, 2019.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

LIU, C. *et al.* Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 6, p. 1393-1407, 2021.

LIU, W. *et al.* The association of grip strength with cardiovascular diseases and all-cause mortality in people with hypertension: Findings from the Prospective Urban Rural

Epidemiology China Study. **Journal of sport and health science**, v. 10, n. 6, p. 629-636, 2021.

LOHMAN, T. G. **Advances in body composition assessment**. Current issues in exercise science series. Monograph n.3. In: Champaign IL. Human Kinetics, 1992.

LOVE, M. I.; HUBER, W.; ANDERS, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. **Genome Biology**, v. 15, n. 12, p. 1-21, 2014.

McDONALD, D. *et al.* An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea. **The ISME Journal**, v. 6, n. 10, p. 610-618, 2011.

MACK, M. J. *et al.* Myocardial revascularization surgery: JACC historical breakthroughs in perspective. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 78, n. 4, p. 365-383, 2021.

MALAKAR, A. K *et al.* A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 10, p. 16812-16823, 2019.

MATSUDO, S. *et al.* Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

MENSAH, G. A. *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 82, n. 25, p. 2350-2473, 2023.

MERCIER, C. *et al.* **SUMATRA and SUMACLUST: fast and exact comparison and clustering of sequences**, 2013. Disponível em: https://bioweb.pasteur.fr/docs/modules/suma_package/v1.0.00/sumatra_sumaclust_user_manual.pdf. Acesso em: 12 ago 2024.

MOLUDI, J. *et al.* Probiotics supplementation on cardiac remodeling following myocardial infarction: a single-center double-blind clinical study. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 14, p. 299-307, 2021.

NAMMUR, A. C. M. *et al.* Limitações no pós-infarto agudo do miocárdio e repercussões na qualidade de vida do paciente. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, e6810514609, 2021.

NÚÑEZ-CORTÉS, R. *et al.* Handgrip strength measurement protocols for all-cause and cause-specific mortality outcomes in more than 3 million participants: A systematic review and meta-regression analysis. **Clinical Nutrition**, v. 41, n. 11, p. 2473-2489, 2022.

OKAMURA, H. *et al.* The impact of preoperative sarcopenia, defined based on psoas muscle area, on long-term outcomes of heart valve surgery. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 157, n. 3, p. 1071-1079, 2019.

OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Estatística Cardiovascular–Brasil 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 1, p. 115-373, 2022.

OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Estatística Cardiovascular–Brasil 2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 121, n. 2, p. e20240079, 2024.

O'MORAIN, V. L.; RAMJI, D. P. The potential of probiotics in the prevention and treatment of atherosclerosis. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 64, n. 4, e1900797, 2020.

ONISZCZUK, A. *et al.* Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. **Molecules**, v. 26, n. 4, e1172, 2021.

ÖZDOĞAN, Ö. *et al.* Clinical Presentation and Outcomes in Real-Life Management of Elderly Patients Aged ≥ 75 Years Presenting with Acute Myocardial Infarction. **Anatolian Journal of Cardiology**, v. 26, n. 4, p. 286-297, 2022.

PIEGAS, L. S. *et al.* V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, p. 1-121, 2015.

PITANGA, F. J. G. *et al.* Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 1, p. 36-43, 2018.

POGGIOGALLE, E. *et al.* The decline in muscle strength and muscle quality in relation to metabolic derangements in adult women with obesity. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 2430-2435, 2019.

POURRAJAB, B. *et al.* The impact of probiotic yogurt consumption on lipid profiles in subjects with mild to moderate hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 1, p. 11-22, 2020.

PROKOPIDIS, K. *et al.* Mechanisms linking the gut-muscle axis with muscle protein metabolism and anabolic resistance: implications for older adults at risk of sarcopenia. **Frontiers in Physiology**, v. 12, e770455, 2021.

PROKOPIDIS, K. *et al.* Impact of probiotics on muscle mass, muscle strength and lean mass: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 14, n. 1, p.30-44, 2023.

RAMÍREZ, P. C. *et al.* Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Metabolic Syndrome in Individual 50 Years of Age or Older: English Longitudinal Study of Ageing. **The Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 27, n. 12, p. 1188-1195, 2023.

RAYGAN, F. *et al.* The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 10, e51, 2018.

ROHDE, L. E. P. *et al.* Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arq. bras. cardiol**, p. 436-539, 2018.

ROGNES, T. *et al.* VSEARCH: a versatile open source tool for metagenomics. **PeerJ**, v. 4, e2584, 2016.

ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020.

SANTOS, V. M. *et al.* Capacidade funcional e força muscular de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. **Journal of Health Sciences**, v. 20, n. 1, p. 45-49, 2018.

SANTANA, N. M. *et al.* Relação entre sarcopenia e obesidade sarcopênica como preditores de prognóstico em pacientes idosos hospitalizados com infarto agudo do miocárdio. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, p. eAO4632, 2019.

SCHLÜSSEL, M. M. *et al.* Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 4, p. 601-607, 2008.

SEPEHRI, A. *et al.* The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 148, n. 6, p. 3110-3117, 2014.

SHECHTMAN, O. *et al.* Reliability and validity of the BTE-Primus grip tool. **Journal of Hand Therapy**, v. 16, n. 1, p. 36-42, 2003.

SILVA, T. K. *et al.* Variations in phase angle and handgrip strength in patients undergoing cardiac surgery: Prospective cohort study. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 38, n. 5, p. 1093-1103, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Cardiômetro**. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/>. Acesso em 12 ago 2024.

SOUZA, G. S. *et al.* Translation and validation of the Brazilian portuguese version of the gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) questionnaire. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 3, p. 146-151, 2016.

TALMOR-BARKAN, Y.; KORNOWSKI, R. The gut microbiome and cardiovascular risk: current perspective and gaps of knowledge. **Future Cardiology**, v. 13, n. 3, p. 191-194, 2017.

TANG, J. H. W. *et al.* Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 16, p. 2089-2105, 2019.

TARIK, M. *et al.* The effect of *Bacillus coagulans* Unique IS-2 supplementation on plasma amino acid levels and muscle strength in resistance trained males consuming whey protein: A double-blind, placebo-controlled study. **European Journal of Nutrition**, v. 61, n. 5, p. 2673-2685, 2022.

TBCA. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.2. São Paulo, 2023. Disponível em: <http://www.tbca.net.br/>. Acesso em 10 jun 2024.

- TENORE, G. C. *et al.* Lactofermented annurca apple puree as a functional food indicated for the control of plasma lipid and oxidative amine levels: results from a randomised clinical trial. **Nutrients**, v. 11, n. 1, e122, 2019.
- THYGESEN, K. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). **Circulation**, v. 138, n. 20, p. e618-e651, 2018.
- TOOHEY, J. C. *et al.* Effects of probiotic (*Bacillus subtilis*) supplementation during offseason resistance training in female division I athletes. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 34, n. 11, p. 3173-3181, 2020.
- TRØSEID, M. *et al.* The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. **EBioMedicine**, v. 52, e102649, 2020.
- USITUPA, H. M. *et al.* *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 for Metabolic Health: Review of the Research. **Nutrients**, v. 12, n. 4, e892, 2020.
- VAHED, S. Z. *et al.* Myocardial infarction and gut microbiota: an incidental connection. **Pharmacological Research**, v. 129, p. 308-317, 2018.
- WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. W. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220S-1228S, 1997. Suplemento.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **BMI classification**, Geneva, Switzerland: WHO, 2008. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acesso em: 10 jun. 2024.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2017: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. Geneva: WHO, 2017. 116 p.
- YANG, J. *et al.* Cardiometabolic benefits of *Lactobacillus paracasei* 8700:2: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 42, n. 9, p. 1637-1646, 2023.
- ZHENG, J. *et al.* A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 4, p. 2782-2858, 2020.
- ZHANG, J. *et al.* PEAR: a fast and accurate Illumina Paired-End reAd mergeR. **Genome Analysis**, v. 30, n. 5, p. 614–620, 2014.
- ZUO, X. *et al.* Sarcopenia and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 14, n. 3, p. 1183-1198, 2023.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Orientações aos participantes durante o período da suplementação.

Durante o período da pesquisa (90 dias), evitar:

- Praticar atividade física intensa, ou seja, correr velozmente, caminhada veloz em colina/montanha (por exemplo, em trilhas), pedalada rápida, ginástica aeróbica intensa, natação rápida, carregar cargas pesadas (> 20 kg).
- Consumir bebida alcoólica.
- Consumir alimentos enriquecidos com prebióticos, probióticos ou simbióticos, tais como:
 - Kefir
 - Kimchii
 - Missoshiro
 - Chucrute
 - Coalhada
 - Molho shoyu (ou molho de soja)
 - Kombucha
 - Iogurtes com probióticos (observar se está escrito na embalagem: *lactobacilos*, *bifidobactérias*, *saccharomyces* ou *streptococcus*)
 - Leite fermentado.

IMPORTANTE: Sempre olhar o rótulo para se certificar de que o produto não contenha prebiótico e probiótico. Palavras como “fibras” na embalagem são sinônimos para prebióticos e palavras como “cultura viva” e “cultura ativa” na embalagem também são sinônimos para probióticos.

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

APÊNDICE B - Caracterização dos indivíduos.

Caracterização dos indivíduos.

Nº prontuário: _____ Nº de inclusão na pesquisa _____ Nº randomização: _____

Nome: _____

E-mail: _____

Telefones: _____

Procedência/Endereço: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Medicamentos previamente utilizados (antes da inclusão no estudo):

Escolaridade (anos de estudo concluídos): _____

Faixa de renda (ABEP): () Até 2 SM () 2 a 4 SM () 4 a 10 SM () 10 a 20 SM () >20 SM

Cor da pele autodeclarada: () Branca () Preta () Parda () Amarela () Outra

Tabagista: () Sim - Nº cigarros/dia: _____ () Nunca () Ex-fumante

Data de nascimento: ___/___/___

Data de início da suplementação: ___/___/___

Data do término da suplementação: ___/___/___

Número de suplementos ingeridos: _____

APÊNDICE C - Recordatório Alimentar de 24h.

Pesquisa UFGD: Efeito da suplementação de probióticos sobre marcadores inflamatórios e do risco cardiovascular, indicadores do estado nutricional, parâmetros clínicos e sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos com doenças cardiovasculares.

NOME DO(A) ENTREVISTADO(A): _____

CÓDIGO DO SUPLEMENTO: _____

DATA: ___ / ___ / ___

REFEIÇÃO, HORÁRIO E LOCAL	ALIMENTOS/BEBIDAS INGERIDOS	QUANTIDADE (MEDIDA CASEIRA/ GRAMA/ML)

APÊNDICE D – Continuação.

FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE INGESTÃO DO SUPLEMENTO

Nome: _____

Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>
Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>	Dia	___	/	___	/	___		<input type="checkbox"/>

APÊNDICE E - Avaliação antropométrica do estado nutricional.

Nome: _____

Estatura (m): _____

Parâmetros	M₀ (Basal)	M₁ (30 dias)	M₂ (90 dias)
Peso (kg)			
IMC (kg/m ²)			
Circunferência da cintura (cm)			
Circunferência do braço (cm)			
Circunferência muscular do braço (cm)			
Área muscular do braço (cm ²)			
Circunferência da panturrilha (cm)			
IMMEA (kg/m ²)			
DC Bicipital (mm)			
DC Tricipital (mm)			
DC Subescapular (mm)			
DC Suprailíaca (mm)			
Estimativa da gordura corporal total (%)			
Espessura do músculo adutor do polegar (mm) - Direita			
Espessura do músculo adutor do polegar (mm) - Esquerda			
Força de preensão manual (kg/f) - Direita			
Força de preensão manual (kg/f) - Esquerda			

APÊNDICE F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Página 01/04

O(A) Senhor(a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, numa pesquisa científica de pesquisadores da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). Por favor, leia com atenção e cuidado as informações a seguir e se desejar, discuta com sua família, para que a sua participação possa ser uma decisão bem informada. Caso aceite fazer parte do estudo assine este documento em todas as suas páginas (nas duas vias). Uma das vias é sua e a outra é do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1. Instituição sede da pesquisa: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (Dourados – Mato Grosso do Sul).

2. Título do projeto: Efeito da suplementação de probióticos sobre marcadores inflamatórios e do risco cardiovascular, indicadores do estado nutricional, parâmetros clínicos e sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos com doenças cardiovasculares.

3. Pesquisador responsável: Prof. Dr. Ricardo Fernandes.

4. Garantia de informação e desistência: O(A) Senhor(a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer ponto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação, a qualquer momento. Mesmo que o(a) Senhor(a) não queira participar do estudo, não haverá nenhuma desvantagem, inclusive em relação ao seu tratamento e aos cuidados que tenha direito a receber.

5. Descrição do estudo: A pesquisa acontecerá no Hospital Evangélico Dr. e Sra. Goldsby King, localizado no município de Dourados, estado de Mato Grosso do Sul. Serão convidados a participar do estudo pessoas adultas e idosas com diagnóstico de doenças cardiovasculares em tratamento ambulatorial, que estão programadas para realizar uma cirurgia no coração ou que foram internadas na emergência do hospital por um problema no coração. Neste estudo, pretende-se avaliar se a suplementação de probióticos apresenta benefícios à saúde humana. *Probióticos* são micro-organismos vivos (bactérias vivas) que, quando ingeridos em quantidades adequadas, produzem benefícios à saúde humana. Essas bactérias são consideradas seguras para o consumo, desde que consumidas na dose correta. Entre os benefícios que este suplemento pode trazer, destaca-se a melhora da saúde do intestino, a melhora da defesa do organismo, redução de sintomas de depressão e ansiedade, além de auxiliar na manutenção de uma boa nutrição para o seu corpo. Apesar disso, é importante destacar que todos estes benefícios foram observados em indivíduos saudáveis ou com outras doenças, havendo poucos estudos em indivíduos com doenças cardiovasculares. Assim, o resultado da pesquisa pode trazer informações importantes para indivíduos que tem doenças cardiovasculares.

Nome e assinatura do participante voluntário

Prof. Dr. Ricardo Fernandes

Pesquisador responsável

Prof. Marcos Antônio Cantero

Médico cirurgião cardiovascular

Página 02/04

Caso aceite participar, serão coletados: dados do prontuário, medidas corporais para avaliar o seu estado nutricional, aplicação de questionários e coleta de amostras de sangue, urina (xixi) e fezes (cocô). É importante destacar que no caso da aplicação dos questionários, o(a) Senhor(a) terá o direito de não responder a qualquer pergunta que occasiona constrangimento de qualquer natureza. O tempo necessário para realização de todas as avaliações será de aproximadamente 1h30min.

As avaliações relacionadas à pesquisa serão feitas em três momentos:

A) Para indivíduos em acompanhamento no ambulatório, sem previsão de realizar cirurgias: na primeira consulta, 30 dias e 90 dias após a primeira consulta.

B) Para indivíduos programados para realizar uma cirurgia cardiovascular: no dia da avaliação pré-operatória, 30 dias e 90 dias após esta avaliação.

C) Para indivíduos que foram encaminhados à emergência do hospital por um problema no coração: um dia antes da alta hospitalar, 30 dias e 90 dias após este momento.

Se o(a) senhor(a) estiver uma **das duas primeiras categorias (A ou B)**, será fornecido um suplemento em pó (probiótico OU placebo), na quantidade de 1 grama por dia. A ingestão dos suplementos terá duração de 90 dias.

Se o(a) senhor(a) estiver na **terceira categoria (C)**, será fornecido um suco de uva integral gaseificado, na quantidade de 1 garrafa por dia (250 mL) com ou sem probióticos. A ingestão terá duração de 90 dias.

É importante esclarecer que haverá uso de placebo (substância inativa). Neste estudo, o placebo que será utilizado é a maltodextrina, um produto alimentar proveniente do amido de milho, ou o suco de uva sem probióticos. O uso do placebo é necessário para verificar se a suplementação de probióticos traz benefícios à saúde de indivíduos com doenças cardiovasculares comparados aos indivíduos que recebem uma substância inativa.

É importante deixar claro que o(a) Senhor(a) não poderá escolher qual suplemento quer receber (probiótico OU placebo). Durante o período da pesquisa, nem o(a) Senhor(a), nem os pesquisadores terão conhecimento de qual suplemento o(a) Senhor(a) recebeu, apenas ao término de todo o estudo será revelado qual suplemento foi fornecido. Nos três momentos do estudo (0, 30 e 90 dias) será necessário que o(a) Senhor(a) forneça amostras de sangue, urina (xixi) e fezes (cocô) que serão coletados pela equipe do laboratório do Hospital Evangélico. Essas amostras serão usadas para dosagem de substâncias que servirão de indicadores para os possíveis efeitos dos probióticos. Além disso, haverá contatos telefônicos uma vez por semana, a fim de acompanhar o andamento do estudo.

6. Riscos e desconfortos: Os efeitos prejudiciais decorrentes da suplementação de probióticos não são frequentes, entretanto, pode ocorrer aumento de gases, náuseas e dor na barriga de baixa intensidade. Caso o(a) Senhor(a) aceite participar do estudo e ocorra algum desconforto após o início da suplementação, favor interromper o consumo e entrar em contato com os pesquisadores. **Importante:** Se você for alérgico a probióticos e/ou maltodextrina e/ou suco de uva, **NÃO** aceite participar do estudo. No que diz respeito à coleta de sangue, pode existir desconforto decorrente da entrada da agulha e retirada do sangue.

Nome e assinatura do participante voluntário

Prof. Dr. Ricardo Fernandes

Pesquisador responsável

Prof. Marcos Antônio Cantero

Médico cirurgião cardiovascular

Página 03/04

A coleta da urina (xixi) e das fezes (cocô) é um procedimento que de forma geral é fácil e não causa grandes riscos, de modo que você vai fazer em potinhos. Se você não entender o que está sendo explicado ou ficar com vergonha de urinar (fazer xixi) ou evacuar (fazer cocô) no hospital, você pode falar com a equipe do estudo que vai tirar as suas dúvidas e vai levá-lo(a) a um local mais confortável para a coleta. Ainda assim, o Sr.(a) não é obrigado(a) a realizar a coleta de urina (xixi) e fezes (cocô), não havendo qualquer prejuízo ao seu tratamento por isso.

As medidas que pretendemos realizar diretamente no seu corpo para avaliar o seu estado nutricional serão realizadas em local apropriado no próprio hospital (consultório do médico), sem exposição do seu corpo para outras pessoas, com o objetivo de evitar qualquer constrangimento para o(a) Senhor(a). Mesmo assim, o(a) Sr.(a) não é obrigado(a) a realizar as medidas, não havendo qualquer prejuízo ao seu tratamento por isso.

Com relação a aplicação dos questionários desta pesquisa que envolvem perguntas sobre a sua vida pessoal, o(a) Sr(a) não é obrigado(a) a responder nenhuma pergunta e também poderá interromper a entrevista a qualquer momento, sem que sofra qualquer prejuízo ao seu tratamento por isso.

Ainda assim, se houver qualquer dano à sua saúde decorrente da sua participação na pesquisa, o(a) Senhor(a) receberá todo o tratamento gratuitamente, inclusive despesas com transporte ou medicamentos, sem custos para o(a) Senhor(a), assim como terá direito à indenização por danos, por parte do pesquisador responsável, nas diferentes fases da pesquisa.

8. Benefícios: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto (financeiro, por exemplo). Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes à ciência. Os resultados podem trazer benefícios a todos com doenças cardiovasculares.

9. Custos: O(a) Senhor(a) não terá nenhum gasto com a pesquisa, uma vez que os procedimentos serão feitos na própria instituição onde é realizado o tratamento da sua doença e os suplementos serão doados pelos pesquisadores.

10. Esclarecimentos e dúvidas: Se o(a) Senhor(a) tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Ricardo Fernandes ou com o médico cirurgião cardiovascular do Hospital Evangélico, Marcos Antônio Cantero, pelos seguintes meios: telefones: (67) 98206-5755/3427-1090; e-mail: ricardofernandes@ufgd.edu.br; marcoscantero@ufgd.edu.br. O(a) Senhor(a) pode também entrar em contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Ricardo Fernandes, no seguinte endereço: Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, 2º piso, Gabinete 7, Rodovia Dourados / Itahum, Km 12 - Unidade 2 - Dourados, Mato Grosso do Sul. CEP: 79.804-970. Se o(a) Senhor(a) estiver de acordo em participar do estudo, garantimos que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma.

Nome e assinatura do participante voluntário

Prof. Dr. Ricardo Fernandes

Pesquisador responsável

Prof. Marcos Antônio Cantero

Médico cirurgião cardiovascular

Página 04/04

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

Se tiver dúvidas sobre seus direitos, o(a) Senhor(a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal da Grande Dourados pelo telefone (48) 3410-2853, pelo e-mail: cep@ufgd.edu.br, ou diretamente no próprio Comitê que fica localizado na Rua Melvin Jones, 940 - Jardim América, Dourados-MS. CEP: 79.803-010.

CONSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, portador do RG: Fone para contato:..... declaro que fui esclarecido e livremente aceito o convite para participar da pesquisa: **Efeito da suplementação de probióticos sobre marcadores inflamatórios e do risco cardiovascular, indicadores do estado nutricional, parâmetros clínicos e sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos com doenças cardiovasculares.**

Dourados, _____ de _____ de 20 ____.

Nome e assinatura do participante voluntário

Prof. Dr. Ricardo Fernandes

Pesquisador responsável

Prof. Marcos Antônio Cantero

Médico cirurgião cardiovascular

ANEXOS

ANEXO A - Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) – Versão longa.

*As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL/ HABITUAL**.*

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 respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

SEÇÃO 1 – ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

*Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.*

1a. Atualmente você tem uma ocupação remunerada ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

[] sim [] não | Caso você responda não, **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho?** Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por SEMANA () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte.**

1c. Quanto tempo no total você geralmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho?**

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho?**

_____ dias por SEMANA () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo, no total, você geralmente gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas, **como parte do seu trabalho?**

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho?**

_____ dias por SEMANA () nenhum - **Vá para a seção 2a.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos/dia

SEÇÃO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por SEMANA () nenhum - **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo, no total, você geralmente gasta **POR DIA** andando de carro, moto ou ônibus?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro.

2c. Em quantos dias de uma semana normal você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO INCLUA** o pedalar por lazer ou exercício).

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala, quanto tempo, no total, você gasta **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos/dia

2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para a questão 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas () minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

*Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.*

3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para a questão 3b**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos, como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**?

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para questão 3d.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos/dia

3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para seção 4**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos/dia

SEÇÃO 4 - ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente, pense somente nas atividades físicas que faz por pelo menos 10 minutos contínuos. Por favor, NÃO inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para questão 4b**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo, no total, você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis:

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para questão 4d**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

_____ dias por SEMANA () Nenhum - **Vá para seção 5**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo, no total, você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos/dia

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo, no total, você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos/dia

5b. Quanto tempo, no total, você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos/dia

ANEXO B - Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS).

Nome: _____ Data: _____

Por favor, para cada questão dê uma nota de 1 a 7, conforme a escala abaixo:

Escala de resposta (em intensidade ou frequência):

1. Nenhum desconforto / nenhuma vez
2. Desconforto mínimo / raras vezes
3. Desconforto leve / pouquíssimas vezes
4. Desconforto moderado / poucas vezes
5. Desconforto moderadamente severo / algumas vezes
6. Desconforto forte / muitas vezes
7. Desconforto muito forte / muitíssimas vezes

1. Você teve dores abdominais durante a semana passada? (Dor se refere a todos os tipos de dores no estômago ou de intestino/barriga).

Resposta: _____ Observação: _____

2. Você sentiu azia durante a semana passada? (Por azia queremos dizer uma dor em queimação ou desconforto em seu peito).

Resposta: _____ Observação: _____

3. Você sentiu refluxo ácido durante a semana passada? (Por refluxo ácido queremos dizer: regurgitação ou fluxo de fluido azedo ou amargo na boca).

Resposta: _____ Observação: _____

4. Você sentiu dor de fome no estômago durante a semana passada? (Esta sensação de estômago vazio está associada com a necessidade de comer entre as refeições).

Resposta: _____ Observação: _____

5. Você sentiu náuseas durante a semana passada? (Por náuseas queremos dizer uma sensação de mal estar iminente – parece que vai vomitar).

Resposta: _____ Observação: _____

6. Seu estômago ou barriga roncou durante a semana passada? (Ronco refere-se a barulhos ou ruídos no estômago).

Resposta: _____ Observação: _____

7. Você sentiu o seu estômago cheio de ar durante a semana passada? (Sentir o estômago cheio de ar se refere ao inchaço no estômago ou barriga).

Resposta: _____ Observação: _____

8. Você arrotou durante a semana passada? (Arrotar refere-se a trazer ar ou gás através da boca).

Resposta: _____ Observação: _____

9. Você eliminou gases ou teve flatulência durante a semana passada? (Eliminar gases ou flatulência refere-se à liberação de ar ou gás a partir do intestino).

Resposta: _____ Observação: _____

10. Você teve constipação/prisão de ventre durante a semana passada? (Constipação refere-se a uma capacidade reduzida de defecar).

Resposta: _____ Observação: _____

11. Você teve diarreia durante a semana passada? (Diarreia refere-se a fezes moles ou líquidas frequentes).

Resposta: _____ Observação: _____

12. Você teve/apresentou fezes moles durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes moles).

Resposta: _____ Observação: _____

13. Você teve/apresentou fezes duras durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes duras).

Resposta: _____ Observação: _____

14. Você sentiu uma necessidade urgente de evacuar durante a semana passada? (Por necessidade urgente entenda-se necessidade de correr ao banheiro para defecar).

Resposta: _____ Observação: _____

15. Ao ir ao banheiro durante a semana passada, você teve a sensação de não esvaziar completamente o intestino? (A sensação de que depois de terminar uma defecação, ainda há mais fezes que precisam ser eliminadas).

Resposta: _____ Observação: _____

ANEXO C - Escala de Bristol.

TIPO 1

Caroços duros separados, como nozes.

**TIPO 2**

Na forma de salsicha mas com caroços.

**TIPO 3**

Na forma de salsicha ou cobra mas com rachas na superfície.

**TIPO 4**

Como uma salsicha ou cobra, regular e macio.

**TIPO 5**

Caroços macios com cantos bem demarcados.

**TIPO 6**

Caroços macios com cantos rasgados.

**TIPO 7**

Totalmente líquido.



ANEXO D - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DO RISCO CARDIOVASCULAR, INDICADORES DO ESTADO NUTRICIONAL, PARÂMETROS CLÍNICOS E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM INDIVÍDUOS COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Pesquisador: Ricardo Fernandes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16691419.7.0000.5160

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.480.406

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP/UFGD, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 510 de 2016, na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do referido protocolo de pesquisa.

ANEXO E - Checklist CONSORT



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____

Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____

strongly recommended)	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____

Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.