

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

MARCELO VICTOR TEIXEIRA DA SILVA

**IMPACTO DE DIFERENTES FIBRAS DIETÉTICAS NO ESVAZIAMENTO
GÁSTRICO E TRÂNSITO DO INTESTINO DELGADO DE VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS: estudo clínico randomizado**

Belo Horizonte
2019

MARCELO VICTOR TEIXEIRA DA SILVA

**IMPACTO DE DIFERENTES FIBRAS DIETÉTICAS NO ESVAZIAMENTO
GÁSTRICO E TRÂNSITO DO INTESTINO DELGADO DE VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS: estudo clínico randomizado**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimento da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para à obtenção do grau de Mestre em Ciência de Alimentos.

Orientadora: Prof^a. Dra. Simone de Vasconcelos Generoso – Escola de Enfermagem/ Departamento de nutrição

Coorientadora: Prof^a Dra. Luciene das Graças Mota – Faculdade de Medicina/ Departamento de anatomia e imagem

Belo Horizonte
2019

S586i Silva, Marcelo Victor Teixeira da.
Impacto de diferentes fibras dietéticas no esvaziamento gástrico e trânsito do intestino delgado de voluntários saudáveis: estudo clínico randomizado / Marcelo Victor Teixeira da Silva. – 2019.
86 f. : il.

Orientadora: Simone de Vasconcelos Generoso.
Coorientadora: Luciene das Graças Mota.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos.

1. Esvaziamento gástrico – Teses. 2. Fibras alimentares – Teses. 3. Cintilografia – Teses. 4. Intestino delgado – Teses. 5. Hormônios gastrointestinais. I. Generoso, Simone de Vasconcelos. II. Mota, Luciene das Graças. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.342

Elaborado por Luciene Aparecida Costa – CRB-6/2811



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

PPCCA

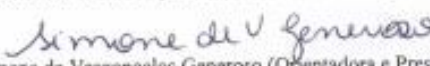
FOLHA DE APROVAÇÃO

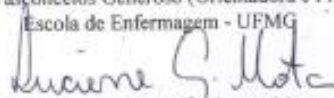
IMPACTO DE DIFERENTES FIBRAS DIETÉTICAS NO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E TRÂNSITO DO INTESTINO DELGADO DE VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO


MARCELO VICTOR TEIXEIRA DA SILVA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, área de concentração CIÊNCIA DE ALIMENTOS.

Aprovada em 30 de setembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Profa. Dra. Simone de Vasconcelos Generoso (Orientadora e Presidente da Comissão)
Escola de Enfermagem - UFMG


Profa. Dra. Luciene das Graças Mota
Faculdade de Medicina - UFMG


Profa. Dra. Jacqueline Assura Alvarez Leite
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG


Profa. Dra. Ana Leticia Malheiros Silveira
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

Belo Horizonte, 30 de setembro de 2019.

Dedico este trabalho aos meus pais, Neuzi e José, que sempre me apoiaram, acreditaram no meu potencial e deram todo suporte necessário para realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

É com alegria que mais uma etapa da minha vida acadêmica chega ao fim. A caminhada até este momento não foi fácil, longe disso! Mas, não tenho o que reclamar e sim, agradecer!

Primeiramente a Deus por ter me guiado, me dado forças e saúde para alcançar este sonho. E a Ele, devo agradecer também, pelas inúmeras pessoas de bom coração que colocou em meu caminho, que caminharam ao meu lado e compartilharam todos os momentos dessa trajetória.

Aos meus pais, Neuzi, José, pelo amor e carinho incondicional! Obrigado por sempre acreditarem em mim, me apoiarem e incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos! Essa vitória também é de vocês!

Agradeço também ao meu irmão, que de sua forma sempre esteve ao meu lado durante essa trajetória.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Simone de Vasconcelos Generoso, agradeço por ter acreditado em mim como profissional e posteriormente também como pesquisador quando entrei para o mestrado. Obrigado por ser essa pessoa incrível e exemplo de profissional! Vencemos!

Não poderia deixar de agradecer a minha Coorientadora Prof^a Dr^a Luciene das Graças Mota, carinhosamente chamada de Lu. Obrigado pela paciência, alto astral e profissionalismo. Acordar diversos sábados, às 5h da manhã para coletar os dados deste estudo, valeu a pena!

Agradeço a todos os amigos que sempre estão comigo, pessoas iluminadas com quem compartilhei todos os momentos, bons e ruins. Vocês foram essenciais para essa conquista.

Agradeço também ao meu *cônjuge* Túlio Akar, não só pelo amor e carinho, mas também pelo apoio e paciência durante todo esse período. Obrigado por fazer parte da minha vida! Você é maravilhoso!

Gostaria de agradecer também a Viviane Lacerda por se lembrar de mim em 2016 e me convidar para fazer parte do projeto em que estava envolvida. Aceitei e assim conheci a Prof^a Simone e inúmeras outras pessoas maravilhosas.

À todos os colegas do mestrado e de profissão, em especial a Sandra Regina. Que sempre com suas palavras de ânimo e companherismo me colocava

para cima e me dava forças nos momentos mais necessários. Amiga para todas as horas e momentos! Muito obrigado por tudo!

Um agradecimento muito especial para a Prof^a Dr^a Sandra Sanches e Shirleide Nunes (Pequena), que foram peças fundamentais para o desenvolvimento desse estudo.

Aos profissionais que se prontificaram em ajudar com as coletas de sangue. Muito obrigado Walyson Costa e Rafael Carneiro!

E também a Roberta Silva por ter fornecido o apoio técnico, com a análises laboratoriais, juntamente com seu *“mozão Luminex”*.

Não poderia deixar de agradecer a todos os participantes do estudo. Sem vocês esse estudo não existiria! Um muito obrigado especial e carinhoso para meu amigo de longa data, Iago José, que prontamente se dispôs a participar do estudo e sempre esteve caminhando ao meu lado desde o início dessa amizade.

E como não falar da *“salvadora da estatística”*, Álida Ferreira? Palavras (nem números) são suficientes para expressar o quão importante você foi na minha *“luta com os números”*. Sempre com bom humor e boa vontade, você me ajudou a entender um pouco mais da estatística e visualizar que não é aquele bicho de sete cabeça que todo mundo coloca. Muitíssimo obrigado!

À todo o setor de medicina nuclear do hospital das clínicas da UFMG. Muitíssimo obrigado por me acolherem e contribuírem para esse estudo.

À empresa Nutricium® pelo fornecimento dos módulos usados no estudo.

E por fim, à CAPES, pela concessão da bolsa, e à UFMG, faço meus agradecimentos

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

As fibras dietéticas são compostos não digeridos por enzimas do trato gastrointestinal e que chegam ao cólon de forma intacta. Diversas funções são atribuídas às fibras dietéticas, destacando-se o impacto sob a motilidade gastrointestinal. No entanto, estudos que objetivaram avaliar este efeito são escassos e com resultados controversos. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo avaliar o impacto da goma guar parcialmente hidrolisada e do frutooligossacarídeo no percentual de esvaziamento gástrico e no percentual de material transitado pelo intestino delgado. Trata-se de estudo *crossover*, randomizado, placebo controlado e duplo mascarado. Voluntários saudáveis de ambos os sexos com idade igual ou superior à 18 anos, sem diagnósticos de doenças que alterem a motilidade gastrointestinal foram incluídos. Em três ocasiões distintas, com *washout* mínimo de sete dias, após jejum de 8 horas, os voluntários ingeriram refeição teste conhecidamente padronizada para análise do esvaziamento gástrico de sólidos, composta por: duas fatias de pão de forma convencional, omelete feita com as claras de dois ovos e 10 gramas de geleia de morango. Foi incorporado à omelete 1 milicurie de ^{99m}Tc-estanho coloidal e 20 gramas de um dos módulos a ser estudado: (i) frutooligossacarídeo, (ii) goma guar parcialmente hidrolisada ou (iii) maltodextrina (placebo). Para obtenção do percentual de esvaziamento gástrico e do percentual de material transitado pelo intestino delgado, utilizou-se a cintilografia com imagens do abdome logo após ingestão da refeição teste e a cada hora durante o período de 6 horas. Amostras de sangue foram coletadas utilizando-se tubos contendo inibidor da enzima dipeptidil-peptidase no jejum, 1 e 3 horas após a ingestão de cada refeição teste para análise dos hormônios gastrointestinais: Peptídeo semelhante a glucagon do tipo 1, peptídeo inibidor gástrico e polipeptídeo pancreático. As sensações de fome, saciedade e desejo de comer foram avaliadas por meio das escalas visuais analógicas de 100 milímetros aplicadas no jejum e após a ingestão da refeição teste nos seguintes tempos: 30 minutos e a cada hora entre 1- 6 horas. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 25) e os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Foram incluídos 24 voluntários saudáveis, com idade média de $25,00 \pm 3,90$ anos. Os resultados mostram que a ingestão do frutooligossacarídeo ou goma guar

parcialmente hidrolisada não influenciou o percentual de esvaziamento gástrico quando comparado a maltodextrina ($p > 0,05$). Para o percentual de material transitado pelo intestino delgado médio em 3 horas, observou-se menores valores ($p \leq 0,05$) para as refeições contendo goma guar parcialmente hidrolisada e frutooligossacarídeo ($24,26 \pm 13,76\%$ e $28,57 \pm 15,56\%$, respectivamente) em relação a maltodextrina ($41,20 \pm 15,41\%$). Notou-se elevação significativa do peptídeo semelhante a glucagon do tipo 1 nos tempos de 1 e 3 horas para frutooligossacarídeo e goma guar parcialmente hidrolisada, respectivamente ($p \leq 0,05$). Para as sensações de fome, saciedade e desejo de comer não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$). Conclui-se que as fibras dietéticas utilizadas no estudo aumentaram as concentrações do hormônio peptídeo semelhante a glucagon do tipo 1 e retardaram o trânsito do intestino delgado reduzindo o percentual de material transitado pelo intestino delgado.

Palavras-Chaves: Esvaziamento gástrico. Fibras solúveis. Cintilografia. Trânsito intestinal. Hormônios gastrointestinais.

ABSTRACT

Dietary fibers are undigested compounds from enzymes of the gastrointestinal tract that reaches the colon intact. Several functions are attributed to dietary fibers, highlighting the impact on gastrointestinal motility. However, studies aiming to evaluate this effect are scarce and with controversial results. Thus, this study aims to evaluate the impact of partially hydrolyzed guar gum and fructooligosaccharide on the percentage of gastric emptying and on the percentage of transited material through the small intestine. This is a randomized, placebo controlled, double masked crossover study. Healthy volunteers of both sexes with ≥ 18 years of age without diagnoses of diseases that alter gastrointestinal motility were included. On three separate occasions, with a washout of at least seven days, after a fasting of 8 hours, the volunteers ingested a standardized test meal for the analysis of gastric emptying of solids, consisting of: two slices of bread, omelet made with two egg whites and 10 grams of strawberry jam. One millicurie of ^{99m}Tc -colloidal tin and 20 grams of one of the modules to be studied were incorporated into the omelet: (i) fructooligosaccharide, (ii) partially hydrolyzed guar gum or (iii) maltodextrin (placebo). To obtain the percentage of gastric emptying and the percentage of material transited through the small intestine, abdominal imaging scintigraphy was used immediately after ingestion of the test meal and every hour during the 6-hour period. Blood samples were collected using dipeptidyl peptidase inhibitor tubes at fasting, 1 and 3 hours after ingestion of each test meal for gastrointestinal hormone analysis: Glucagon-like peptide-1, gastric inhibitor peptide and pancreatic polypeptide. The sensations of hunger, satiety and desire to eat were assessed by 100 mm visual analog scales applied in the fasting and after the test meal ingestion at the following times: 30 minutes and every hour between 1-6 hours. Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences program (version 25) and p values ≤ 0.05 were considered statistically significant. Twenty-four healthy volunteers were included, with average age of 25.00 ± 3.90 years. Results show that ingestion of fructooligosaccharide or partially hydrolyzed guar gum did not influence the percentage of gastric emptying when compared to maltodextrin ($p > 0.05$). For the percentage of transited material through the small intestine in 3 hours, lower values ($p \leq 0.05$) were observed for meals containing partially hydrolyzed guar gum and fructooligosaccharide ($24.26 \pm 13.76\%$ and $28.57 \pm 15.56\%$, respectively) in relation

to maltodextrin ($41.20 \pm 15.41\%$). Significant elevation of glucagon-like peptide-1 was noted at 1 and 3 hours for fructooligosaccharide and partially hydrolyzed guar gum, respectively ($p \leq 0.05$). For sensations of hunger, satiety and desire to eat, no significant differences were observed between the groups ($p > 0.05$). It was concluded that the dietary fibers used in the study increased the concentrations of glucagon-like peptide-1 hormone and slowed the small intestine transit reducing the percentage of transited material through the small intestine.

Keywords: Gastric emptying. Soluble fibers. Scintigraphy. Intestinal transit. Gastrointestinal hormones.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Diagrama do decaimento do ^{99}Mo à $^{99\text{m}}\text{Tc}$	31
Figura 2	Projeção anterior do abdome com visualização da ampola ileocecal identificada por meio da cintilografia	33
Figura 3	Delineamento experimental	37
Figura 4	Posicionamento do participante para aquisição das imagens cintilográficas	39
Figura 5	Processamento final do exame de EG, com determinação dos ROIs e obtenção do %EG.....	40
Figura 6	Determinação das ROIs para análise do %MTID	41
Figura 7	Fluxograma dos participantes envolvidos no estudo	46
Figura 8	Percentual de esvaziamento gástrico	48
Figura 9	Percentual de material transitado pelo intestino delgado	49
Figura 10	Concentrações séricas dos hormônios gastrointestinais	50
Figura 11	Sensação de fome, saciedade e desejo de comer em relação ao modulo ingerido	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%EG	Percentual de esvaziamento gástrico
%MTID	Percentual de material transitado pelo intestino delgado
µL	Microlitros
¹³ C	Carbono - 13
¹¹¹ In	Índio-111
⁹⁹ Mo	Molibdênio-99
^{99m} Tc	Tecnécio-99-metaestável
⁹⁹ Tc	Tecnécio-99
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
ANMS	Sociedade Americana de Neurogastroenterologia e Motilidade
ANOVA	Análise de variância
CCK	Colicistoquinina
DPP IV	Dipeptidil peptidase IV
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EG	Esvaziamento gástrico
EVA	Escala visual analógica
FD	Fibras dietéticas
FOS	Frutooligossacarídeo
GGPH	Goma guar parcialmente hidrolisada
GIP	Peptídeo inibidor gástrico
GLP-1	Peptídeo semelhante a glucagon – 1
GOS	Galactooligossacarídeo
GPR	Receptores acoplados à proteína G
IMC	Índice de massa corporal
IMF	Intensidade média de fluorescência
KeV	Quilo Eletron-volt
Kg	Quilogramas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
m	Metros
mCi	MiliCurie
MGCR	Média geométrica das contagens radioativas
mL	Mililitros
Mm	Milímetros
MN	Medicina nuclear
NaTcO ₄	Pertecnetato de sódio
NPY	Neuropeptídeo Y
p/v	Partes por volume
Pg/mL	Picograma por mililitros
PP	Polipeptídeo pancreático
ROI	Região de interesse
RPM	Rotações por minuto
SMNIM	Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEG	Tempo de esvaziamento gástrico

TGI	Trato gastrointestinal
TID	Trânsito do intestino delgado
TTC	Tempo de trânsito colônico
TTID	Tempo de trânsito do intestino delgado
TTOC	Tempo de trânsito orocecal
TTTI	Tempo total de trânsito intestinal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	Fisiologia do trato gastrointestinal	17
2.1.1	Peptídeo semelhante a glucagon – 1 (<i>Glucagon Like Peptide – 1 - GLP-1</i>)	20
2.1.2	Peptídeo inibidor gástrico (<i>Gastric inhibitory peptide - GIP</i>).....	21
2.1.3	Polipeptídeo pancreático (<i>Pancreatic polypeptide - PP</i>).....	22
2.2	Fibras dietéticas	23
2.2.1	Goma guar	27
2.2.2	Frutooligossacarídeo (FOS).....	28
2.3	Medicina nuclear	30
2.3.1	Tecnécio-99m (^{99m} Tc).....	30
2.4	Determinação do tempo de EG e trânsito intestinal	32
3	OBJETIVOS	35
3.1	Objetivo geral	35
3.2	Objetivos específicos.....	35
4	MÉTODOS.....	36
4.1	Caracterização do estudo.....	36
4.2	Delineamento experimental	36
4.3	Entrevista inicial e coleta de dados complementares	38
4.4	Refeição teste	38
4.5	Imagens cintilográficas.....	39
4.5.1	Percentual de esvaziamento gástrico (%EG)	39
4.5.2	Percentual de material transitado pelo intestino delgado (%MTID).....	41
4.6	Sensações de fome, saciedade e desejo de comer.....	42
4.7	Coleta, processamento e armazenamento das amostras de sangue.....	42
4.8	Dosagem dos hormônios	43
4.9	Cálculo amostral	44
4.10	Análises estatísticas.....	44
5	RESULTADOS	46
6	CONCLUSÕES.....	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

1 INTRODUÇÃO

Diferentes etapas estão envolvidas no processo digestivo, sendo todas de fundamental importância. Destas, cabe ressaltar o tempo total de trânsito intestinal (TTTI) que é composto pelo tempo de esvaziamento gástrico (TEG); o tempo de trânsito do intestino delgado (TTID); e o tempo de trânsito colônico (TTC). Sendo assim, entende-se como TTTI o tempo necessário para que ocorra a passagem do bolo alimentar ao longo de todo o trato gastrointestinal (TGI) (BONAPACE et al., 2000).

TTTI pode ser influenciado por mecanismos endógenos ou exógenos como, a secreção hormonal e a composição da dieta, respectivamente. Os hormônios gastrointestinais peptídeo semelhante a glucagon do tipo 1 (GLP-1), peptídeo inibidor gástrico (GIP) e polipeptídeo pancreático (PP) estão relacionados com o retardo do TTTI (BUSETTO; ROSSATO; VETTOR, 2019; HAZELWOOD, 1993; HOLZER; FARZI, 2014) O conteúdo de fibras dietéticas (FD), carboidratos e lipídeos são importantes aspectos da composição da dieta a serem considerados pois, podem estimular a secreção destes hormônios gastrointestinais, por meio de diferentes mecanismos (DE SILVA; BLOOM, 2012; GUYTON; HALL, 2006; SANAKA et al., 2007).

As FD usualmente são classificadas quanto a sua capacidade de realizar interações com a água. Sendo assim, as solúveis realizam essas interações enquanto o mesmo não é observado para as insolúveis. Mediante essa classificação, a goma guar parcialmente hidrolisada (GGPH) e o frutooligossacarídeo (FOS) são FD solúveis (CHUTKAN et al., 2012; SINGH et al., 2017; SLAVIN, 2013). Apesar da GGPH e FOS pertencerem ao grupo das FD solúveis, apresentam características físico-químicas distintas. A GGPH é a forma hidrolisada da goma guar, com viscosidade reduzida (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014; YOON; CHU; RAJ JUNEJA, 2008). O FOS não apresenta viscosidade e é amplamente fermentado no cólon pelas bactérias da microbiota intestinal, dando origem aos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (GOTO et al., 2010).

Observa-se que principalmente a GGPH e o FOS, são amplamente utilizadas na prática clínica, e compõem diversas fórmulas de nutrição enteral e, até mesmo são utilizadas para o tratamento de diarreia hospitalar. No entanto, a quantidade de estudos que objetivaram avaliar o efeito desses compostos sobre a

motilidade gastrointestinal, é escassa (MEIER et al., 1993; POLYMEROS et al., 2014; VAN DOKKUM et al., 1999), o mecanismo de ação pelos quais alteram o TTTI não são totalmente elucidados e a maior parte apresentam resultados controversos.

Há evidências que as FD influenciam a motilidade gastrointestinal de diferentes formas. As FD solúveis e viscosas podem aumentar a viscosidade do bolo alimentar e conseqüentemente retardar algumas das etapas do TTTI (JUVONEN et al., 2009; LORENZO; WILLIAMS; VALENZUELA, 1988). A viscosidade das FD também pode influenciar a secreção dos hormônios intestinais (GLP-1 e PYY) com mecanismo ainda controverso (JUVONEN et al., 2009).

A capacidade de serem fermentadas e formarem AGCC também são características importantes que podem interferir no TTTI. Em diferentes graus, a GGPH e o FOS são fermentadas no cólon pelas bactérias da microbiota intestinal e dão origem aos AGCC (GOTO et al., 2010; HOMANN et al., 1994). Esses compostos estimulam a secreção do GLP-1 por meio do estímulo das células L presentes em maior quantidade nas porções distais do intestino delgado (CANFORA; JOCKEN; BLAAK, 2015; STEINERT et al., 2016).

Observa-se que os mecanismos pelos quais as FD influenciam a motilidade gastrointestinal ainda não estão bem elucidados. Neste contexto, o presente estudo objetiva avaliar o impacto da ingestão aguda da GGPH e do FOS no EG e TID de voluntários saudáveis. A hipótese levantada é que a GGPH irá retardar o EG e o TID em relação a maltodextrina e que o FOS não alterará esses parâmetros. Este trabalho mostra-se relevante por oferecer dados sobre o comportamento das FD no TGI, o que pode favorecer a utilização adequada destes compostos na prática clínica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiologia do trato gastrointestinal

O TGI é composto por órgãos acessórios (glândulas salivares, fígado, vesícula biliar e pâncreas) e por órgãos ocos de formato tubular e em sequência (MCLAUGHLIN, 2009). O TGI inicia-se na cavidade oral seguindo até o ânus sendo que, cada região do TGI apresenta funções específicas para o processo digestivo e absorptivo (SANIOTO, 2017a). Fisiologicamente, o primeiro contato do alimento com o TGI acontece na cavidade oral, responsável por triturar o alimento, envolvê-lo com a secreção salivar e estimular a deglutição (GUYTON; HALL, 2006). Na cavidade oral, a secreção da saliva acontece principalmente, a partir das glândulas salivares maiores, representadas pelas glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais. Além das alterações mecânicas correspondentes à trituração do alimento, também é iniciada a digestão de carboidratos e lipídeos por meio da ação das enzimas α -amilase salivar (ptialina) e lipase lingual, respectivamente (SANIOTO, 2017a). Nesta região, também são secretadas mucinas (N-acetil-glicosamina) pelas glândulas salivares menores, distribuídas ao longo da cavidade oral. Tais substâncias possuem como função principal, lubrificar o bolo alimentar facilitando a deglutição (SANIOTO, 2017a).

No esôfago, por meio dos movimentos peristálticos esofágicos, o bolo alimentar é conduzido ao estômago que, devido aos reflexos vagais estimulados pela mastigação e deglutição, já se encontra levemente distendido para receber o bolo alimentar e dar continuidade ao processo digestivo. Anatomicamente, o estômago é dividido em cinco regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro (WELCOME, 2018a). O fundo gástrico é a região principal de armazenamento temporário do bolo alimentar (O'CONNOR; O'MORÁIN, 2014). No fundo gástrico e no corpo, encontram-se células parietais responsáveis pela secreção do suco gástrico. Tais células são estimuladas pelo hormônio gastrina secretado pelas células G localizadas na região antral como reflexo da distensão estomacal causada pelo bolo alimentar. O suco gástrico também é secretado em duas outras fases da digestão, denominadas de fase cefálica e fase intestinal (O'CONNOR; O'MORÁIN, 2014). Além da secreção de suco gástrico, a gastrina também estimula a secreção de pepsinogênio pelas células parietais. A conversão do pepsinogênio em pepsina, forma biologicamente ativa, é mediada pela acidez, sendo esta enzima fundamental

para a digestão proteica (MAHADEVAN, 2017; O'CONNOR; O'MORÁIN, 2014). Movimentos gástricos são responsáveis por misturar o bolo alimentar ao suco gástrico formando assim o quimo (GUYTON; HALL, 2006). O quimo apresenta pH ácido e sua fluidez depende do grau de digestão do bolo alimentar, quantidade de líquidos e fluidos estomacais incorporados (GUYTON; HALL, 2006). Apenas poucos mililitros (mL) de quimo são ejetados para o duodeno; o restante retorna ao corpo gástrico por movimentos de retropulsão, sendo estes importantes movimentos de mistura (GUYTON; HALL, 2006). Em situações fisiológicas, o quimo permanece armazenado no estômago por aproximadamente 2-3 horas (SANIOTO, 2017b).

A passagem do quimo para o duodeno é denominada EG (GUYTON; HALL, 2006). Quando o duodeno atinge sua capacidade máxima de digestão e absorção de nutrientes, iniciam-se vários estímulos para inibição do EG. Destes eventos, cabe destacar o estímulo da secreção de hormônios como colicistoquinina (CCK), GIP e secretina, além de estímulos iniciados nas paredes duodenais por meio do sistema nervoso entérico objetivando inibir o EG por meio da contração do esfíncter pilórico (VARÓN; ZULETA, 2010).

A presença do quimo no lúmen duodenal gera estímulos para que o pâncreas produza e secrete suco pancreático contendo as enzimas pancreáticas, responsáveis pela digestão dos nutrientes; e bicarbonato responsável pela alcalinização do conteúdo nesta região. Após esse processo, o quimo encontra-se apto para ação enzimática ao longo do intestino delgado favorecendo assim, a absorção dos nutrientes (GUYTON; HALL, 2006). Diferentes tipos de movimentos intestinais são encontrados no intestino delgado e estes apresentam diferentes funções. Os movimentos peristálticos são aqueles responsáveis, principalmente, pela propulsão do conteúdo ao longo deste órgão. As contrações segmentares são importantes para a mistura do quimo, sendo caracterizadas por contração com posterior relaxamento o que direciona o quimo em ambas as direções do intestino. As contrações segmentares associadas a peristalse são fundamentais para adequada digestão e absorção de nutrientes, água e eletrólitos (WELCOME, 2018a). Em indivíduos saudáveis, cerca de 4-6 horas são suficientes para que haja o esvaziamento completo do intestino delgado (SAROSIEK et al., 2015). O TTID é caracterizado pelo tempo necessário para que o quimo presente no duodeno atravesse a região ileocecal e chegue ao intestino grosso (BONAPACE et al., 2000).

Após passagem do quimo pela região ileocecal, este material encontra-se no intestino grosso. Este órgão é dividido em cólon ascendente, transverso, descendente, sigmóide e reto (GUYTON; HALL, 2006). As principais funções do intestino grosso são: absorção de água, eletrólitos e armazenamento temporário das fezes. A maior parte desta absorção se dá no cólon proximal ou cólon absorptivo, por outro lado, o cólon na porção distal encontra-se como reserva temporária do material fecal até a defecação (GUYTON; HALL, 2006). O tempo que o quimo necessita para a passagem pela região ileocecal até o momento da evacuação caracteriza-se como TTC (BONAPACE et al., 2000).

O TTTI é caracterizado pela associação do TEG , TTID e TTC (BONAPACE et al., 2000) e, podem ser influenciados por diversos fatores como: sexo (ZIA; HEITKEMPER, 2016), idade, tabagismo (VASAVID et al., 2014), peso (SEIMON et al., 2013) e hábito de praticar atividades físicas (DE SCHRYVER et al., 2005).

Mulheres normalmente apresentam o EG, TTID e TTC mais lentos em relação aos homens (CAMILLERI et al., 2012; MORI et al., 2017; WANG et al., 2015). O mecanismo de ação envolvido, ainda não foi totalmente elucidado, mas, parece estar relacionado a secreção dos hormônios estrógeno e progesterona. Observou-se que o hormônio progesterona está associado a inibição das concentrações séricas de motilina em mulheres grávidas, resultando em constipação (CHRISTOFIDES et al., 1982).

O envelhecimento e o hábito de fumar também estão associados a alterações no TTTI. Idosos podem apresentar EG e TTC mais lentos em relação a indivíduos jovens (CLARKSTON et al., 1997). Estas alterações são observadas devido ao dano progressivo da morfologia e funcionalidade dos sistemas orgânicos, nos quais inclui o TGI, característico do processo de envelhecimento (SOENEN et al., 2016). Além disso, cabe destacar as influências no TTTI resultantes das interações medicamentosas devido a polifarmácia comum em idosos (GIDWANEY; BAJPAI; CHOKHAVATIA, 2016). Já para o hábito de fumar, é relatado que indivíduos fumantes apresentam retardo no TEG quando comparados aos não fumantes (MILLER et al., 1989). Nestes, o sistema nervoso simpático encontra-se hiperestimulado devido ao hábito de fumar e esse estímulo pode ser associado ao retardo da motilidade gastrointestinal, observado em indivíduos fumantes (KADOTA et al., 2010).

Em relação a influência do peso nas etapas do TTTI os resultados ainda são controversos (SEIMON et al., 2013). O EG acelerado ou retardado podem ser visualizados em indivíduos obesos. Acredita-se que devido a dessensibilização duodenal, o controle do EG via *feedback* negativo torna-se prejudicado, resultando no EG acelerado. Por outro lado, pode-se encontrar tônus muscular gástrico prejudicado, principalmente da região antral, além da distensão gástrica exacerbada, o que resulta no retardo do EG (JACKSON et al., 2004). Sobre a prática de atividade física, os mecanismos pelos quais pode influenciar na motilidade gastrointestinal em pessoas saudáveis não são totalmente elucidados. Sabe-se que em pacientes constipados, a prática de atividade física pode acelerar o trânsito intestinal por meio do estímulo da motilidade colônica (DE SCHRYVER et al., 2005).

Por fim, além desses fatores, a composição de macronutrientes da dieta, a ingestão de fibras dietéticas (JR; W, 2016; LATTIMER; HAUB, 2010) e a concentração dos hormônios GLP-1, GIP, PP e CCK também são responsáveis por alterarem o TTTI (BATTERHAM et al., 2003; DRUCKER, 2010; HOLZER; FARZI, 2014; SCHMIDT et al., 2005; VARÓN; ZULETA, 2010).

2.1.1 Peptídeo semelhante a glucagon – 1 (*Glucagon Like Peptide – 1 - GLP-1*)

Composto por 30 aminoácidos, o GLP-1 é produzido em regiões específicas do organismo humano por meio da metabolização do gene pró-glucagon (DRUCKER, 2010). Destas regiões, destacam-se a intestinal por meio das células L, a pancreática pelas células α das ilhotas e algumas regiões do cérebro (DRUCKER, 2010). A secreção deste hormônio acontece, principalmente, devido aos estímulos associados à ingestão de alimentos ou refeições contendo carboidratos e lipídeos (FLINT et al., 2001; STEINERT et al., 2017).

Fisiologicamente, as concentrações de GLP-1 elevam-se por volta de 5-15 minutos após a refeição e permanecem elevadas por várias horas. No entanto, este hormônio apresenta meia-vida curta no plasma, aproximadamente 1.5 - 5 minutos (MOSS et al., 2012) podendo ser degradado rapidamente pela enzima DPP IV presente na superfície de células epiteliais e, na forma solúvel no plasma (PARKER; REIMANN; GRIBBLE, 2010).

Grandes refeições elevam as concentrações de GLP-1, de forma que cerca de 10-15% da secreção total consegue alcançar a circulação sistêmica sem

perda de função causada pela enzima DPP IV (PARKER; REIMANN; GRIBBLE, 2010).

Estudos clínicos (FLINT et al., 2001; HALIM et al., 2018; UMAPATHYSIVAM et al., 2014) mostram que o GLP-1 influencia diretamente o EG, retardando-o. Este efeito por sua vez, exerce papel importante para redução dos níveis glicêmicos (UMAPATHYSIVAM et al., 2014), além de prolongar a sensação de saciedade (FLINT et al., 2001; STEINERT et al., 2017).

O estímulo das células enteroendócrinas L, presentes no íleo e colón, para a produção e a secreção do GLP-1 está diretamente associado a produção de AGCC, provenientes da fermentação de fibras dietéticas, principalmente daquelas classificadas como prebióticos (inulina, FOS, GOS) (HOLZER; FARZI, 2014; MANSOUR et al., 2013; TOLHURST et al., 2012). O mecanismo de secreção do GLP-1 pelas células enteroendócrinas L está associado à presença de receptores de ácidos graxos livres acoplados a proteína G do tipo 41 e 43 (GPR41 e GPR43) que ao serem estimulados pelos AGCC, favorecem a produção e secreção deste, elevando as concentrações séricas (TOLHURST et al., 2012). Ambos receptores apresentam estrutura peptídica semelhante, no entanto, o receptor GPR41 tem maior afinidade pelos AGCC que são compostos por 3 a 5 carbonos. Já o GPR43, apresenta maior afinidade pelos AGCC compostos de 2 a 3 carbonos diferindo em suas sinalizações intracelulares (TOLHURST et al., 2012).

Há evidências de que os AGCC provenientes da fermentação das FD no cólon levam a produção de GLP-1, por meio do estímulo das células L intestinais (CHAMBERS et al., 2015; TARINI; WOLEVER, 2010; TOLHURST et al., 2012). No entanto, observa-se escassez de estudos que utilizaram a GGPH e o FOS objetivando avaliar o impacto destes na produção do GLP-1.

2.1.2 Peptídeo inibidor gástrico (*Gastric inhibitory peptide* - GIP)

O GIP apresenta 42 aminoácidos na estrutura química e recebe este nome por inibir a produção de ácido clorídrico no estômago (KIM; EGAN, 2008; MCINTOSH; WIDENMAIER; KIM, 2009). Da mesma forma que o GLP-1, o GIP também é rapidamente inativado pela enzima DPP IV que se liga a estrutura e inativa o hormônio, por meio da retirada dos aminoácidos tirosina e alanina (MCINTOSH; WIDENMAIER; KIM, 2009).

A secreção deste hormônio acontece no estômago e porções proximais do intestino delgado por meio do estímulo das células enteroendócrinas K. Por ser dependente de nutrientes para secreção, a proporção de GIP produzida e secretada será equivalente a proporção de nutrientes absorvidos pelo intestino. Os nutrientes que mais estimulam a produção de GIP são os lipídeos, entretanto em outras espécies, como camundongos, observa-se maior impacto proveniente dos carboidratos (DRUCKER, 2007; WELCOME, 2018b).

Semelhante ao GLP-1, o aumento nas concentrações plasmáticas de GIP acontece por volta de 5-10 minutos após a ingestão de uma refeição. A forma intacta do GIP apresenta meia vida de 7 minutos e seus metabólitos são eliminados pelos rins, apresentando meia vida de 17 minutos (HOLST, 2004).

Após secreção, o GIP encontra-se apto a ligar-se aos receptores acoplados a proteína G do tipo II, sendo estes expressos nas ilhotas pancreáticas, nas células intestinais e estômago (NAUCK; MEIER, 2018; WELCOME, 2018b). No pâncreas, o GIP estimula a produção e secreção de glucagon, insulina e somatostatina; no intestino aumenta a absorção de hexoses e por fim, no estômago é responsável por inibir a produção do ácido clorídrico.

Sobre a relação da ingestão de fibras dietéticas e síntese/secreção de GIP, Kim e colaboradores (2016), observaram que de forma aguda, a adição de fibras solúveis e insolúveis em refeições isocalóricas não alteram os níveis séricos de GIP em pacientes diagnosticados com diabetes do tipo 2 (KIM et al., 2016).

Diversos trabalhos clínicos mostraram que o GIP não exerce influência no tempo de EG (DEACON; AHRÉN, 2011; DRUCKER, 2007; HOLST, 2004; MEIER, 2004; WU; RAYNER; HOROWITZ, 2015). Por outro lado, o GIP está relacionado com o aumento dos movimentos intestinais. Meier e colaboradores (2004) mostraram alta prevalência de diarreia, quando voluntários receberam doses exógenas de GIP. Neste contexto, o GIP apresenta mecanismo de ação capaz de acelerar o tempo de transito intestinal, porém, o papel da ingestão de FD na síntese e secreção deste hormônio ainda é controverso.

2.1.3 Polipeptídeo pancreático (*Pancreatic polypeptide* - PP)

O PP é pertencente à família de peptídeos com ação hormonal que também inclui o neuropeptídeo Y (NPY). Este hormônio é composto por 36

aminoácidos com peso molecular de 4227 Daltons. apresentando como precursor, a proteína prepropeptídeo pancreático composta por 95 resíduos de aminoácidos (ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ; MAREK; MILNEROWICZ, 2017).

Este hormônio é secretado principalmente pelas células F do pâncreas endócrino, no entanto, porções do pâncreas exócrino, cólon e reto também possuem regiões de expressão do PP. Apresenta como função principal, a inibição da secreção exócrina pancreática (KARHUNEN et al., 2008), mas também está relacionado com o retardo do tempo de EG de alimentos sólidos, diminuição do apetite e ingestão de alimentos, menor elevação pós-prandial de glicose e insulina, favorecendo assim o controle glicêmico (BATTERHAM et al., 2003; SCHMIDT et al., 2005).

No plasma humano o PP é encontrado em 4 formas diferentes, com concentrações séricas variando de 40 a 80 pmol/L, sendo as formas PP₁₋₃₆ e PP₃₋₃₆ as mais estudadas. O aumento das concentrações séricas de PP se dá após 10 - 20 minutos após a refeição (MOSS et al., 2012), principalmente aquelas ricas em proteínas e gorduras (ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ; MAREK; MILNEROWICZ, 2017).

Sobre a ingestão de fibras dietéticas e a secreção de PP foi observado que em voluntários obesos a ingestão aguda de 15g de pectina associada a sanduíche composto por clara de ovos não alterou significativamente as concentrações séricas de PP em relação ao grupo controle, no entanto retardou o tempo de EG e aumentou a sensação de saciedade (LORENZO; WILLIAMS; VALENZUELA, 1988). Resultados semelhantes foram encontrados por Trinick e colaboradores (1986), em que a adição de 20g de goma guar em solução de glicose também não alterou significativamente as concentrações séricas de PP em homens saudáveis. No entanto, por serem estudos antigos, estes requerem revisão principalmente, em seus métodos para melhor avaliação do impacto das fibras dietéticas nas concentrações séricas de PP.

2.2 Fibras dietéticas

Desde a Grécia antiga compostos que futuramente seriam nomeados como FD levantavam a curiosidade de estudiosos devido efeitos observados no organismo humano, principalmente no intestino. Nesta época Hipócrates relatou que a ingestão de pão integral, resultava em fezes mais volumosas que aquelas

observadas com a ingestão do pão branco. Sendo este efeito atribuído às FD presentes em maior quantidade no pão integral em relação ao pão branco (DAI; CHAU, 2017).

Em 1953 o termo “fibra dietética” foi introduzido pelo médico Eban Hipsley, englobando todos os compostos, presentes na parede celular de vegetais e, carboidratos que não fossem digeridos por enzimas do organismo humano (DAI; CHAU, 2017).

Em 1972, surgiu o primeiro consenso sobre o conceito de “fibras dietéticas” sendo definido como “restos de células vegetais comestíveis, polissacarídeos, lignina e substâncias associadas resistentes a digestão enzimática no organismo humano” (DAI; CHAU, 2017).

O *CODEX alimentarius*, em 2009, propôs outro conceito para FD definindo-as como: “*polímeros de carboidratos compostos por dez ou mais unidades monoméricas e que não são hidrolisados por enzimas endógenas no intestino humano*” (CODEX AC., 2009). Além disso, determinou também que esses compostos apresentem benefícios para a saúde e pertençam a pelo menos 1 das categorias: i) polímeros de carboidratos encontrados naturalmente em alimentos, ii) polímeros de carboidratos derivados de matéria prima alimentar obtidos por meio de processos físicos, enzimáticos ou químicos, iii) polímeros de carboidratos sintéticos (CODEX AC., 2009; JONES, 2014).

As FD podem apresentar diversas classificações: i) quanto aos efeitos fisiológicos, ii) capacidade de realizar interações com a água, iii) estrutura química e, iv) fermentabilidade (CHUTKAN et al., 2012; GENEROSO; LAGES; CORREIA, 2016; ROBERFROID, 1993). Das possíveis formas de classificar as FD, a capacidade de realizar interações com a água é a mais comumente utilizada, sendo possível classificá-las em solúveis e insolúveis (CHUTKAN et al., 2012). Cabe destacar que a solubilidade e a viscosidade dos compostos influenciarão nas funções fisiológicas das FD (CHUTKAN et al., 2012).

As FD classificadas como insolúveis são aquelas que não se dissolvem em água (CHUTKAN et al., 2012) como por exemplo: lignina, celulose, hemicelulose (LATTIMER; HAUB, 2010). Estes compostos não formam géis em contato com a água e apresentam fermentação limitada pelas bactérias intestinais (LATTIMER; HAUB, 2010).

No intestino, as fibras insolúveis são responsáveis por acelerar o tempo de trânsito intestinal estimulando a evacuação. Este efeito se dá pela capacidade de aumentar o volume do bolo fecal. Além disso, estas fibras apresentam propriedades mecânicas irritantes à mucosa entérica o que estimula a secreção de água e muco além de estimular a peristalse intestinal levando a efeitos laxativos (CHUTKAN et al., 2012; DAI; CHAU, 2017; LAMBEAU; MCRORIE, 2017).

Já as fibras classificadas como solúveis são aquelas capazes de realizar interações com a água (CHUTKAN et al., 2012) formando ou não géis (CHUTKAN et al., 2012; SLAVIN, 2013). Além disso, são melhor fermentadas pelas bactérias colônicas (DAI; CHAU, 2017; SLAVIN, 2013). São exemplos de fibras solúveis: β -Glucanos, Gomas, Pectina, inulina, *psyllium* (SLAVIN, 2013).

Quanto aos efeitos fisiológicos das FD, Slavin (2013) destaca que a fermentabilidade e viscosidade são os fatores mais importantes para determinar os efeitos benéficos à saúde. Slavin (2013) define que a fermentabilidade é a capacidade destes compostos serem fermentados pelas bactérias intestinais, enquanto que a viscosidade é capacidade de formar géis quando em contato com água.

Levando em consideração a viscosidade, são consideradas fibras viscosas: pectina, β -glucana, goma guar e *psyllium* (SLAVIN, 2013). Dentre os efeitos benéficos, cabe ressaltar a diminuição do colesterol LDL, controle glicêmico e insulinêmico pós-prandial e controle do apetite (CHUTKAN et al., 2012; SLAVIN, 2013).

As fibras solúveis e viscosas são capazes de alterar a consistência das fezes, estando relacionadas tanto ao tratamento de constipação quanto da diarreia (CHUTKAN et al., 2012; GENEROSO; LAGES; CORREIA, 2016). Para constipação, essas fibras favorecem fezes mais macias e de fácil eliminação devido a capacidade destes compostos em reter água e incorporá-la às fezes. Por outro lado, em casos de diarreia estas fibras são capazes de realizar interações com a água livre e excessiva no lúmen intestinal, tornando-a menos disponível e conseqüentemente resultando em fezes mais formadas (CHUTKAN et al., 2012).

Sobre a fermentabilidade, são exemplos de fibras fermentáveis: pectina, goma guar, inulina, β -glucana e FOS (SLAVIN, 2013). No entanto, essa característica contribui para a confusão de conceitos entre fibras e prebióticos (GENEROSO; LAGES; CORREIA, 2016). Neste contexto, o termo prebiótico foi

definido pela primeira vez em 1995 por Gibson e Roberfroid, como *“ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro estimulando seletivamente o crescimento e/ou atividade de um ou de um número limitado de bactérias no cólon, melhorando a saúde do hospedeiro”* (GIBSON; ROBERFROID, 1995). No entanto, essa definição não englobava determinados oligossacarídeos e polissacarídeos que apresentavam efeitos prebióticos surgindo a necessidade de estabelecer critérios específicos para englobar esses compostos e revisão do conceito proposto em 1995. Gibson e colaboradores (2004) propuseram outro conceito para prebióticos, definindo como: *“ingrediente fermentado seletivamente que permite mudanças específicas, tanto na composição e/ou atividade na microbiota gastrointestinal, conferindo efeito benéfico ao bem-estar e saúde do hospedeiro”* (GIBSON et al., 2004). Este conceito foi revisado em 2017 e os prebióticos foram definidos como: *“substratos utilizados seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem benefícios a saúde”*. Esta nova definição é a mais aceita atualmente e expande o conceito de prebióticos de forma a incluir compostos que não são carboidratos, como polifenóis e ácidos graxos conjugados, assim como àqueles de outras categorias além de alimentos. Por fim, este conceito engloba também compostos que apresentam efeitos benéficos à saúde do hospedeiro em outras regiões do corpo humano colonizadas por bactérias além do trato gastrointestinal (GIBSON et al., 2017).

São classificados como compostos prebióticos: FOS, galactooligossacarídeo (GOS), inulina, lactulose (MARKOWIAK; ŚLIZEWSKA, 2017). Estes são fermentados pelas bactérias intestinais gerando os AGCC (ácidos butírico, propiônico e acético) que podem ser utilizados pelos colonócitos como fonte de energia (MARKOWIAK; ŚLIZEWSKA, 2017). Estes ácidos graxos provenientes da fermentação dos prebióticos são considerados os principais produtos que conferem efeitos à saúde do hospedeiro (STEINERT et al., 2016).

O ácido butírico é a principal fonte de energia para os colonócitos, sendo utilizado prontamente por essas células logo após sua produção. Por outro lado, o ácido propiônico auxilia na regulação da síntese de colesterol e por último, o ácido acético favorece o controle da lipogênese hepática e nos tecidos musculares é utilizado como fonte de energia (STEINERT et al., 2016; VERBEKE et al., 2015). Além destas funções, os AGCC são responsáveis por reduzir o pH intestinal,

conferindo proteção contra agentes patogênicos principalmente aquelas infecções causadas por *Clostridium. difficile* (STEINERT et al., 2016; VERBEKE et al., 2015).

O estímulo da síntese e secreção de GLP-1 parece estar associado à produção dos AGCC (STEINERT et al., 2016), uma vez que o mecanismo de ação pelo qual os AGCC estimulam a produção e secreção de GLP-1 é dependente da ligação destes ácidos aos receptores do tipo 41 e 43 (GPR 41 e 43) presentes nas células intestinais L (CANFORA; JOCKEN; BLAAK, 2015). No entanto, este mecanismo de ação não é bem observado em todos os estudos, gerando resultados conflitantes quanto aos estímulos de síntese e secreção destes hormônios mediados pelos AGCC.

2.2.1 Goma guar

Obtida por meio do endosperma da leguminosa *Cyamopsis tetragonolobus L.*, a goma guar é classificada como galactomanana capaz de formar géis quando em contato com meios aquosos (BLANCO et al., 2017). A goma guar é classificada como fibra solúvel e com característica viscosa, como destacado por Chutkan (2012) e Slavin (2013).

A estrutura química desta goma é composta por polímero de carboidratos, basicamente galactose e manose, em diferentes proporções, apresentando alta viscosidade e capacidade de hidratação rápida com formação de gel viscoso em água fria (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014). Devido às suas características físico-químicas, a goma guar é largamente utilizada na indústria alimentícia para conferir determinadas características a alimentos como queijos, bebidas e panificáveis (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014).

Por meio de processos controlados envolvendo hidrólise enzimática, a goma guar é convertida em GGPH favorecendo sua utilização, pois na forma intacta, apresenta alta viscosidade, que pode comprometer o uso principalmente, na indústria alimentícia. Devido ao processo de hidrólise, a GGPH apresenta viscosidade menor do que sua forma intacta (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014; YOON; CHU; RAJ JUNEJA, 2008).

A GGPH apresenta diversos usos, seja na indústria alimentícia ou na prática clínica, sendo que, neste último recebe destaque para o tratamento dos quadros de constipação e diarreia (ALAM et al., 2015; POLYMEROS et al., 2014).

Alam e colaboradores (2015) observaram que em crianças desnutridas a adição de GGPH à solução de reidratação oral resultou em diminuição do tempo de duração da diarreia e, conseqüente ganho de peso (ALAM et al., 2015).

Além disso, evidências sugerem que a goma guar assim como outras fibras solúveis (pectina, *psyllium*) são capazes de retardar o EG e TTI (FRENCH; READ, 1994; LORENZO; WILLIAMS; VALENZUELA, 1988; WASHINGTON et al., 1998). Por outro lado, apesar de amplamente utilizada na prática clínica, são escassos os estudos que avaliaram o impacto da GGPH no TTTI. Sendo que, para estes estudos diferentes efeitos sob a motilidade intestinal são atribuídos. Observou-se que a GGPH acelerou o TTC em adultos constipados (POLYMEROS et al., 2014), em voluntários saudáveis retardou o TTC de dietas líquidas (MEIER et al., 1993) e por fim, melhorou a diarreia de pacientes em uso de nutrição enteral, por retardar o TTC e, favorecer a absorção de sódio e água por meio da produção de AGCC (HOMANN et al., 1994).

2.2.2 Frutooligossacarídeo (FOS)

O FOS pertence à classe dos oligossacarídeos que são encontrados de forma natural em alimentos (GOTO et al., 2010). Apresenta estrutura composta de glicose e frutose unidas por ligações glicosídicas do tipo β 1-6 ou 2-6 (CASIRAGHI et al., 2011; SINGH et al., 2017). Além desta característica estrutural, o FOS é solúvel em água, higroscópico e apresenta reduzido sabor doce sendo este último, inversamente proporcional ao aumento do grau de polimerização (SINGH et al., 2017).

O FOS, assim como outras FD, chega ao cólon sem sofrer qualquer tipo de hidrólise prévia, sendo fermentado pelas bactérias da microbiota intestinal. O resultado desta fermentação são AGCC e redução do pH intestinal o que favorece o desenvolvimento das bactérias da microbiota intestinal, principalmente *bifidobacteria*, que conferem benefícios ao hospedeiro (GOTO et al., 2010). Devido à alta fermentabilidade e aumento da proliferação das bactérias que compõe a microbiota intestinal, o FOS é classificado como prebiótico (CASIRAGHI et al., 2011).

Diversos são os efeitos do FOS no organismo e neste contexto MacFarlane e MacFarlane (2011) destacaram influência deste composto na

absorção de minerais e, no potencial efeito anti-inflamatório e anti-carcinogênico (MACFARLANE; MACFARLANE, 2011). Além destes benefícios, há evidências de efeitos benéficos para osteoporose, diabetes, aterosclerose, obesidade e doenças cardiovasculares (DOMINGUEZ et al., 2014; SINGH et al., 2017).

Sobre a função intestinal, Chen e colaboradores (2000) concluíram que a suplementação de 10g de FOS, por 30 dias, foi o suficiente para aliviar a constipação de homens idosos. Neste estudo foi observado que o FOS favoreceu o aumento do peso/volume fecal e a concentração de AGCC, sendo estes fatores associados a melhora da constipação dos voluntários acompanhados (CHEN et al., 2000).

Souza e colaboradores (2018) observaram que, em crianças diagnosticadas com constipação no primeiro ano de vida, a suplementação de FOS com doses variando de 6,9 a 12g dependendo do peso da criança, acelerou o tempo de trânsito intestinal (SOUZA et al., 2018). Resultados semelhantes foram obtidos por Meksawan e colaboradores (2016), em que idosos constipados, submetidos a diálise peritoneal, recebendo suplementação com 20g de FOS por 30 dias, tiveram redução do tempo de trânsito intestinal (MEKSAWAN et al., 2016).

Já para diarreia, Nakamura e colaboradores (2006) suplementaram FOS em 64 crianças com idade média de $46 \pm 9,1$ meses por 6 meses e não observaram redução no número de episódios de diarreia. No entanto, foi observada redução significativa de dias de diarreia e tempo de duração por episódio (NAKAMURA et al., 2006).

Por fim, o FOS é um prebiótico pertencente ao grupo das fibras solúveis, amplamente utilizado na indústria, sendo comumente incorporado a formulações enterais e suplementos nutricionais. No entanto, não apresenta todas as características físico-químicas atribuídas ao grupo das fibras solúveis. Além disso, observa-se para este composto, melhores evidências para o tratamento dos quadros de constipação. Por outro lado, evidências do uso de FOS no tratamento da diarreia, seus efeitos e impactos sob a motilidade gastrointestinal, não são bem estabelecidos.

2.3 Medicina nuclear

A medicina nuclear (MN) é definida como ramo da medicina que utiliza elementos emissores de radiação ionizante para obtenção de imagens para fins diagnósticos. O uso de radionuclídeos e o início dos estudos da MN podem ser datados por volta do ano de 1900 onde, Henri Becquerel e Marie Curie descobriram a radioatividade do elemento químico Rádio e seu uso para terapia em lesões severas de pele (YEONG; CHENG; NG, 2014).

Com o passar dos anos e diversos estudos, novos elementos químicos de interesse para a MN foram descobertos e em 1937, os físicos Perrier e Segrè obtiveram pela primeira vez, traços do elemento que posteriormente seria conhecido como Tecnécio, após bombardeamento do molibdênio com deuteronos em um ciclotron (KOTEGOV; PAVLOV; SHVEDOV, 1968). No entanto, o uso da forma isomérica do tecnécio, o tecnécio-99-metaestável (^{99m}Tc) iniciou-se apenas em 1961 (MUKIZA et al., 2018).

Devido às suas características físico-químicas o ^{99m}Tc é utilizado em cerca 80% dos procedimentos de medicina nuclear, sendo a metade da produção global deste elemento consumida nos Estados Unidos (OLIVEIRA et al., 2006; PAPAGIANNOPOULOU, 2017; SOLNES; SHEIKHBAHAEI; ZIESSMAN, 2018).

2.3.1 Tecnécio-99m (^{99m}Tc)

O ^{99m}Tc é um radionuclídeo emissor de fótons gama puro, em abundância de 89% e energia de 140 quilo elétron-Volt (keV), sendo amplamente utilizado na MN pois, apresenta características ideais para a detecção pela gama câmara (OLIVEIRA et al., 2006; PAPAGIANNOPOULOU, 2017). Destas características destacam-se a meia-vida física curta de, aproximadamente, 6 horas e o uso em concentrações nanomolares para a geração dos radiofármacos, sendo possível realizar os exames de forma eficaz, sem exposição excessiva do paciente à radiação ionizante (JURISSON et al., 1993).

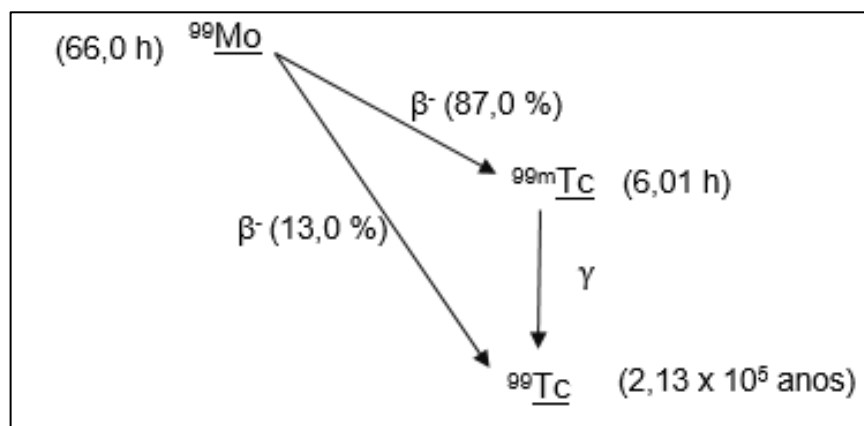
Este elemento é obtido por meio de um gerador de radionuclídeos, sendo o Molibdênio-99 (^{99}Mo) o radionuclídeo pai e o ^{99m}Tc o radionuclídeo filho. Cerca de 75% do ^{99}Mo é obtido por meio do bombardeamento urânio-235 por nêutrons nos reatores nucleares. Após a obtenção do ^{99}Mo , este é fixado em colunas químicas nos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ para transporte aos centros de MN. A meia vida física

do ^{99}Mo é de, aproximadamente, 66 horas, logo, a medida que o ^{99}Mo decai por emissão de partículas beta (β^-), gera-se o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que se acumula na coluna de alumina (MAHESH; MADSEN, 2017) (Figura 1). Por possuir menor afinidade química pela alumina em relação ao ^{99}Mo , o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é facilmente extraído do gerador pelo processo de eluição. Para eluir o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ da coluna, utiliza-se solução salina (NaCl a 0,9% p/v) que, por troca iônica, extrai o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ formado, deixando o ^{99}Mo ligado à coluna (MAHESH; MADSEN, 2017).

De acordo com Bailey e colaboradores (2014) entende-se por “meia-vida” de um radionuclídeo, o tempo necessário para que a atividade radioativa inicial seja reduzida pela metade (BAILEY et al., 2014). Torna-se importante o conhecimento do tempo de meia-vida física do radionuclídeo utilizado na MN, para que os exames realizados não exponham o paciente de forma desnecessária e excessiva à radiação ionizante. Neste contexto, Boschi e colaboradores (2017) destacaram que, para doses reduzidas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, cerca de 94% do total utilizado já decaiu e foi excretado pelo organismo, em até 24h após a injeção (BOSCHI et al., 2017).

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é classificado como metal de transição, existente em 8 diferentes estados de oxidação que variam de -1 até +7 sendo que destes, os estados +4 e +7 são os mais estáveis (PAPAGIANNPOULOU, 2017; SALEH, 2011). Nos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é extraído na forma de pertecnetato de sódio (NaTcO_4) sendo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ encontrado no centro da molécula apresentando estado de oxidação +7, com 1 molécula de oxigênio no ápice e as outras 3, ao redor da “base” da molécula configurando um tetraedro (SALEH, 2011).

Figura 1 – Diagrama do decaimento do ^{99}Mo a $^{99\text{m}}\text{Tc}$



Fonte: Desenvolvido pelo autor

No entanto, o NaTcO_4^- não é reativo e não é capaz de se ligar a um composto químico. Logo, para o uso em exames cintilográficos, torna-se necessária a redução do $^{99\text{m}}\text{Tc}^{7+}$ para estados de oxidação menores para que, desta forma, ocorra a sua ligação aos compostos químicos formando os radiofármacos. Neste contexto, o agente redutor comumente utilizado é o cloreto estano (SALEH, 2011).

2.4 Determinação do tempo de EG e trânsito intestinal

A cintilografia é tida como método “padrão” para avaliação do EG, sendo considerada reprodutível, segura, simples, não invasiva, precisa e quantitativa (SEOK, 2011; VASAVID et al., 2014). Este procedimento, consiste na obtenção de imagens cintilográficas por meio da detecção da radiação emitida pelo radionuclídeo adicionado à refeição teste (FOSSO; QUIGLEY, 2018).

A Sociedade Americana de Neurogastroenterologia e Motilidade, (ANMS) juntamente com a Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI) determinaram que, para o avaliar o EG de alimentos sólidos por meio da cintilografia, deve-se utilizar a refeição teste sugerida por Tougas e colaboradores (2000). Sendo esta refeição composta por duas fatias de pão de forma convencional, omelete da clara de 2 ovos e geleia de morango. Por fim, cerca de 0,5 – 1,0 mCi do radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - estanho coloidal deverá ser adicionada às claras para a radiomarcagem da dieta padrão (ABELL et al., 2008).

Abell e colaboradores (2008) também destacaram que deve ser feito jejum de no mínimo 8h antes do exame e que, após a ingestão da refeição teste deve-se haver ingestão de 120mL de água, sendo que o tempo máximo para ingestão da refeição e da água é de 10 minutos. (ABELL et al., 2008). As imagens devem ser realizadas logo após a ingestão da refeição (Tempo 0) e nos tempos de 1,2 e 4 horas. O paciente deve ser posicionado na gama câmara, em posição ortostática, de forma que seja possível obter imagens anteriores e posteriores, com duração de 1 minuto/cada (ABELL et al., 2008).

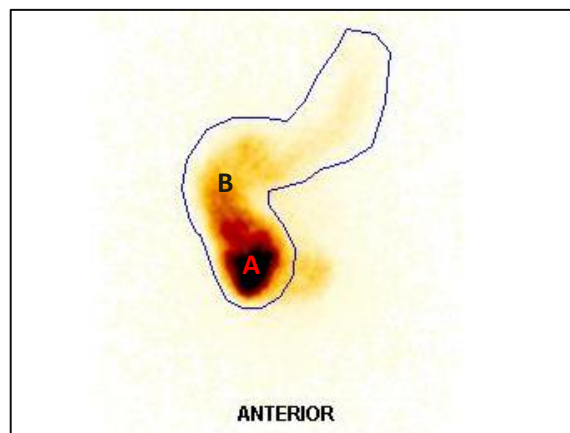
Segundo o Consenso da ANMS e SNMMI, o tempo de EG é obtido por meio da análise das imagens cintilográficas obtidas nos tempos de 0, 1, 2 e 4 horas, sendo que, resultados de EG < 90% para o tempo de 4 horas, caracteriza retardo no EG (ABELL et al., 2008).

Maurer (2015) ressalta a importância da análise do tempo de 2h, assim como o de 4h. Segundo este autor, o tempo de 2h retrata a função do fundo gástrico, enquanto o tempo de 4h refere-se à função antro estomacal. Sendo assim, EG menor que 40% após 2h da ingestão da dieta radiomarcada infere em possível alteração no fundo gástrico (MAURER, 2015a).

Apesar da cintilografia ser considerada o método “padrão ouro” para medida do EG (VASAVID et al., 2014) outros métodos também podem ser utilizados para determinar este parâmetro assim como tempo de trânsito intestinal. Neste contexto cabe destacar: cápsulas de motilidade sem fio, teste respiratório utilizando carbono-13 (^{13}C), teste de absorção de paracetamol e marcadores radiopacos (MADSEN, 2014).

Para o TTID, o posicionamento do paciente para obtenção das imagens cintilográficas é semelhante ao posicionamento para o exame de EG, no entanto são necessárias no mínimo 6 horas de exame (MAURER et al., 2013). A análise do TTID é complexa, sendo recomendado utilizar o preenchimento da ampola ileocecal como parâmetro de estudo (BONAPACE et al., 2000; VON DER OHE; CAMILLERI, 1992). A ampola ileocecal forma um reservatório temporário do quimo associado ao radiomarcador (Figura 2), sendo seu preenchimento e a passagem do material para o cólon associados ao TTID (MAURER, 2015b).

Figura 2 – Projeção anterior com visualização da ampola ileocecal identificada por meio da cintilografia



A – Ampola ileocecal com acúmulo de material radiomarcado B – Cólon ascendente. **Fonte:** Acervo do pesquisador

A cintilografia apresenta diversos usos na MN, sendo considerada técnica “padrão ouro” para determinar o tempo de EG (VASAVID et al., 2014) e uma alternativa para determinação do tempo de transito intestinal (VON DER OHE; CAMILLERI, 1992).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a influência da ingestão aguda da goma guar parcialmente hidrolisada e do frutooligossacarídeo no esvaziamento gástrico e trânsito do intestino delgado de indivíduos saudáveis.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o impacto da goma guar parcialmente hidrolisada e do frutooligossacarídeo nas concentrações séricas dos hormônios gastrointestinais.
- Determinar a influência das fibras solúveis nas sensações de fome, saciedade e desejo de comer.

4 MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

Trata-se de ensaio clínico *crossover*, randomizado, placebo controlado, duplo mascarado. Foram incluídos no estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), voluntários saudáveis de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 18 e 40 anos, que não possuíam restrição quanto à ingestão de ovo ou glúten, sem histórico ou diagnóstico de doenças gastrointestinais, não fumantes, que não utilizaram prebiótico, probióticos e/ou simbióticos pelo menos 10 dias antes do estudo e que não tinham sido submetidos a operações recentes que comprometessem qualquer etapa do TTTI.

Foram excluídos indivíduos diagnosticados com hipotireoidismo e/ou diabetes assim como àqueles que apresentaram EG retardado ou acelerado (identificado pela avaliação cintilográfica após a ingestão da refeição teste contendo o placebo). Além destes critérios de exclusão, por tratar de estudo que emprega radiação ionizante, as mulheres foram questionadas quanto à gravidez e possibilidade da mesma e, em casos afirmativos foram excluídas do estudo.

4.2 Delineamento experimental

Os voluntários compareceram ao local do estudo, em três momentos distintos, com *washout* mínimo de sete dias entre as avaliações. Os módulos utilizados no estudo (Maltodextrina, FOS e GGPH) foram fornecidos e mascarados com códigos de três dígitos pela empresa Nutricium®.

A randomização foi realizada utilizando o *software GraphPad®*. Para o primeiro dia de estudo uma lista com 31 participantes foi gerada e, um dos módulos (A - FOS, B - GGPH ou C - Maltodextrina) foi atribuído para cada participante de forma randomizada pelo software. Para os outros dias, foi realizada a troca dos módulos seguindo a ordem alfabética da codificação dos mesmos. Sendo assim, se no primeiro dia o *software* atribuiu para o primeiro participante o módulo B, no segundo dia receberia o módulo C e no terceiro o A, de forma que todos os participantes recebessem os três módulos.

Os participantes foram orientados sobre a necessidade de comparecer ao local de estudo, em jejum de no mínimo 8 horas. Para coleta de dados dos participantes, foi utilizado questionário desenvolvido pelo autor (APÊNDICE B) e

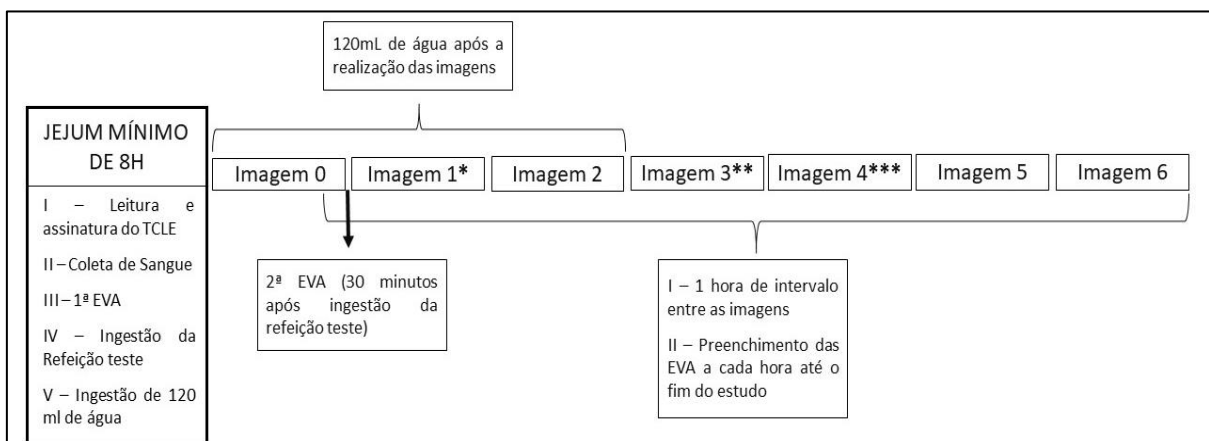
aplicado no início do estudo. Em seguida, foi realizada a primeira coleta de amostras de sangue para a dosagem dos hormônios. Após a coleta, os participantes ingeriram a refeição teste (em no máximo 10 minutos) e, a primeira imagem cintilográfica (T0) foi realizada. As imagens posteriores foram obtidas a cada hora, por 6 horas. Além disso, mais outras duas coletas de sangue foram realizadas em 60 e 180 minutos após a ingestão da refeição teste (Figura 3).

Durante o período de estudo, foi permitido que o participante realizasse atividades que não necessitassem esforço físico ou longas caminhadas. No entanto, deveriam permanecer nas dependências do setor de MN de acordo com o protocolo sugerido por Abell e colaboradores (2008).

Objetivando a melhor visualização do conteúdo ingerido nas porções distais do intestino grosso, a ingestão hídrica foi limitada a quatro copos de 120ml, após quatro momentos padronizados: i) término da ingestão da refeição teste, ii) primeira imagem (T0), iii) segunda imagem (T1) e iv) terceira Imagem (T2)

Além disso, as sensações de fome, saciedade e desejo de comer, foram avaliadas utilizando as escalas visuais analógicas (EVA) nos tempos: jejum, 30 minutos após a ingestão da refeição teste e a cada hora durante as 6h de estudo (Figura 3).

Figura 3 – Delineamento experimental



* 2ª Coleta de sangue (1 hora após a ingestão da refeição teste), ** 3ª Coleta de sangue (3 horas após a ingestão da refeição teste), *** Coleta de dados complementares. EVA – Escala visual analógica. TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

4.3 Entrevista inicial e coleta de dados complementares

Na entrevista inicial os participantes foram questionados quanto à ingestão de bebidas alcoólicas no dia anterior ao estudo, ao cumprimento do tempo mínimo de jejum e, aos hábitos de vida, como: o tabagismo e a prática de atividade física.

Além desses dados, também foram coletadas informações relacionadas aos hábitos alimentares, como a frequência do consumo de alimentos integrais e frutas, além da ingestão hídrica diária. Os participantes foram orientados a relatarem os alimentos frequentemente consumidos em cada refeição, na maioria dos dias da semana, para assim obter a ingestão aproximada de FD por dia.

Os participantes também foram questionados quanto à função intestinal, aos sintomas gastrointestinais mais frequentes e ao número de evacuações por dia. Por fim, foram coletados os dados de peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC) por meio da fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$.

4.4 Refeição teste

A refeição teste seguiu a padronização proposta por Tougas e colaboradores (TOUGAS et al., 2000) que consiste em duas fatias de pão de forma convencional, 10g de geleia de morango e omelete feita com as claras de dois ovos. Para o preparo da omelete as claras foram batidas e acrescidas do módulo determinado (maltodextrina, FOS ou GGPH), com auxílio de *mixer*. Após a marcação do estanho coloidal com a solução de NaTcO_4 (10 mCi ou 370 MBq), obtida de um gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ recentemente eluído, cerca de 1 mCi (37 MBq) deste radiofármaco foi adicionado à mistura contendo as claras e 20 g do módulo determinado. Em sequência, esta mistura foi levada ao microondas por 70 segundos. O cozimento da omelete altera a estrutura proteica favorecendo com que o radiofármaco fique associado à sua estrutura dificultando possíveis perdas que possam comprometer os exames.

O sanduíche foi preparado com duas fatias de pão de forma convencional acrescidos de 10g de geleia de morango e a omelete. Os participantes foram orientados a ingerir o sanduíche em no máximo 10 minutos finalizando com a ingestão de 120 mL de água. Cabe ressaltar que ao longo do estudo não foi

permitido a ingestão de outros alimentos ou água além dos que foram oferecidos pelo pesquisador.

4.5 Imagens cintilográficas

4.5.1 Percentual de esvaziamento gástrico (%EG)

Foram realizadas imagens cintilográficas imediatamente e a cada hora após a ingestão da refeição teste durante 6 horas. As imagens foram adquiridas pela gama câmara General Electric, modelo Infinia, com estação de processamento Xeleris, nas projeções anterior e posterior, com duração de 1 minuto/imagem, matriz de 128x128 pixels e fotopico de 140 keV do ^{99m}Tc com janela de 10%.

A aquisição das imagens se deu com o participante em posição ortostática, posicionado entre as duas cabeças da gama câmara. Este foi orientado a ficar imóvel por todo o momento de realização da imagem (1 minuto) (Figura 4).

Figura 4 – Posicionamento do participante para aquisição das imagens cintilográficas

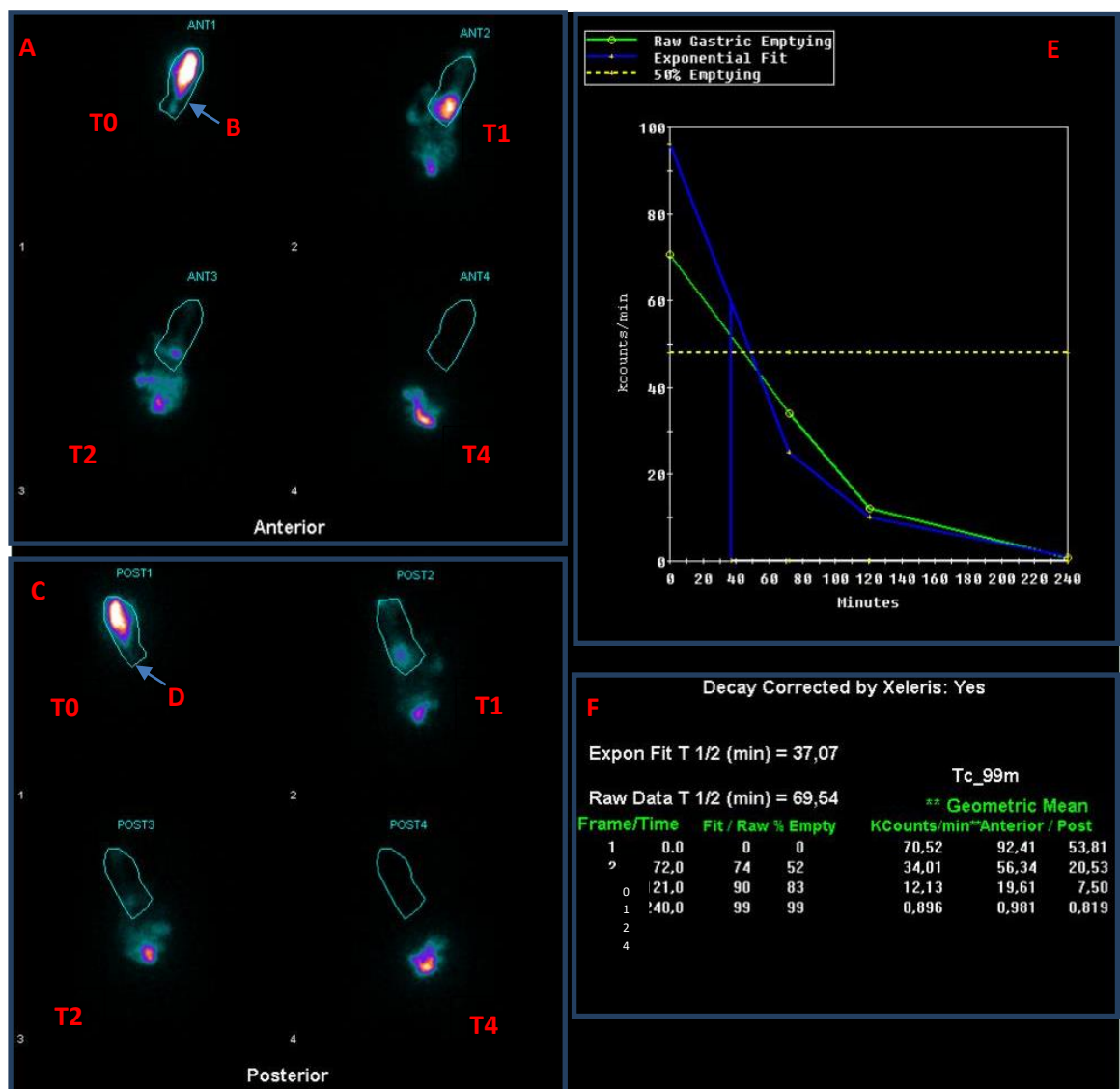


Fonte: Acervo do pesquisador

Para determinação do EG, as regiões de interesse (*Region of interest - ROI*) foram traçadas em volta das imagens do estômago, nas projeções anterior e posterior, nos tempos de 0, 1, 2 e 4 horas (T0, T1, T2 e T4, respectivamente). Por

meio de *software* próprio para exames de EG, obteve-se o %EG para cada módulo utilizado. O %EG foi calculado considerando que a média geométrica das contagens radioativas, das projeções anterior e posterior no tempo zero (T0) determina 100% de atividade radioativa ingerida (Figura 5). Considerou-se como retardo no %EG, valores abaixo de 90% para o tempo de 4h (ABELL et al., 2008).

Figura 5 – Processamento final do exame de EG, com determinação dos ROIs e obtenção do %EG



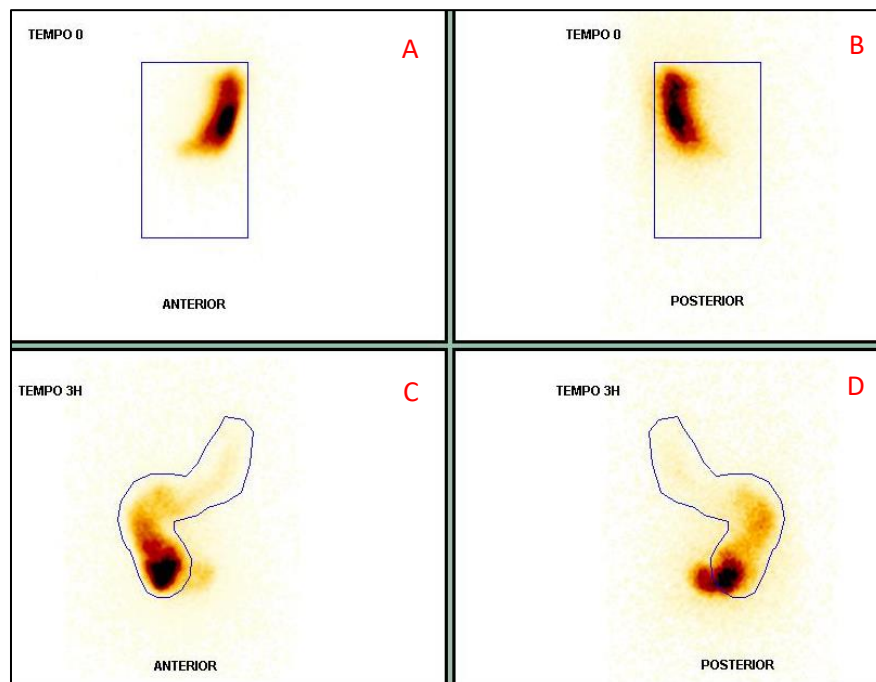
A – Imagens cintilográficas da projeção anterior nos tempos T0, T1, T2 e T4. B – Delimitação da ROI gástrica no T0 a ser reproduzida nas demais imagens anteriores. C – Imagens cintilográficas da projeção posterior nos tempos T0, T1, T2 e T4. D - Delimitação da ROI gástrica no T0 a ser reproduzida nas demais imagens posteriores. E –Curva de esvaziamento gástrico F – Resultados de %EG para os tempos T0, T1, T2 e T4 (%Empty). **Fonte:** Acervo do pesquisador

4.5.2 Percentual de material transitado pelo intestino delgado (%MTID)

Para análise do trânsito do intestino delgado (TID) utilizou-se o método proposto por Maurer e colaboradores (2013), que propõe a determinação da quantidade de material que transita pelo intestino delgado em função do tempo (%MTID) no entanto, devido aos recursos e tempo disponíveis para este estudo, realizou-se adaptação no tempo estudado e radionuclídeo utilizado.

Após aquisição das imagens cintilográficas, foi desenhado manualmente, nas projeções anteriores e posteriores do T0, ROI retangular de forma que toda a região do abdome que apresentasse atividade radioativa fosse englobada (Figura 6A e B). A média geométrica das contagens radioativas encontradas nessas projeções foi então considerada 100% da atividade radioativa ingerida pelo voluntário. Em seguida, no tempo de 3h foi desenhado manualmente nas mesmas projeções, a ROI delimitando a ampola ileocecal e as regiões visíveis do cólon (Figura 6C e D).

Figura 6 – Determinação das ROIs para análise do %MTID



A – Desenho do ROI retangular no tempo zero, englobando toda atividade radioativa visível na projeção anterior do abdome. B – ROI replicado da projeção anterior para a posterior do T0. C – ROI delimitando ampola ileocecal e regiões visíveis do cólon, no tempo de 3 horas na projeção anterior do abdome. D - ROI replicado da projeção anterior para a posterior, no tempo de 3 horas. **Fonte:** Acervo do pesquisador

A média geométrica das contagens radioativas (MGCR) destas projeções foi obtida e o valor encontrado, corrigido pelo decaimento do ^{99m}Tc por meio do software de processamento, foi dividido pelo resultado encontrado no T0 e multiplicado por 100 para obtenção %MTID:

$$\%MTID = (MGCR T3 / MGCR T0) * 100$$

O tempo de aparecimento da ampola ileocecal, assim como a delimitação das ROIs intestinais, foi determinado de forma visual e manual por médica nuclear experiente, colaboradora deste trabalho. O aparecimento da ampola ileocecal nas imagens cintilográficas indica que o bolo alimentar transitou pelo intestino delgado e foi conduzido para o intestino grosso, sendo um indicativo do trânsito pelo intestino delgado (MAURER et al., 2013).

4.6 Sensações de fome, saciedade e desejo de comer

Para as sensações de fome, saciedade e desejo de comer utilizou-se as EVA de 100mm (ANEXO C). As escalas foram aplicadas nos três dias de estudo, nos tempos: jejum, 30 minutos e a cada hora após a ingestão da refeição teste durante 6 horas

Nestas escalas apenas os extremos foram indicados, sendo o extremo inferior considerado a presença máxima da sensação e o superior a ausência completa. Os participantes foram instruídos a marcarem uma linha vertical em qualquer ponto da reta (o ponto que melhor determinasse o nível de cada sensação no momento estudado) levando em consideração os extremos indicados.

Durante a aplicação destas escalas, os voluntários não tinham contato com as escalas preenchidas no momento anterior, objetivando eliminar possíveis influências no preenchimento.

4.7 Coleta, processamento e armazenamento das amostras de sangue

Em subamostra composta pelos 17 primeiros participantes, foi realizada coleta de sangue nos tempos: jejum, 1 e 3 horas após ingestão da refeição teste, para a análise dos hormônios gastrointestinais (GLP-1, GIP e PP). Cerca de 1 mL de sangue venoso foi coletado, utilizando scalpels nº 25 e seringas com volume de 5mL,

com posterior transferência aos tubos coletores contendo ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) e Inibidor de DPP IV. Os tubos foram armazenados em caixa térmica contendo gelo reutilizável rígido para manutenção da baixa temperatura até o momento da centrifugação e congelamento.

A centrifugação das amostras foi realizada no laboratório multiusuário da Escola de Enfermagem da UFMG. Durante 10 minutos, as amostras foram centrifugadas a 4000 rpm até que houvesse formação de precipitado e sobrenadante (plasma). Após término, foi coletado 300 μ L do plasma utilizando micropipeta de volume variável (100-1000 μ L) que foram transferidos aos microtubos identificados. Após transferência do plasma para os microtubos, estes foram devidamente armazenados e congelados à -80°C até o momento da dosagem dos hormônios gastrointestinais.

4.8 Dosagem dos hormônios

A análise dos hormônios foi realizada de acordo com o protocolo estabelecido pelo kit Milliplex® Map da categoria #HMHEMAG-34K. Inicialmente em cada poço da placa foi adicionado 200 μ L do tampão de ensaio. A placa foi então coberta e levada para agitação, em agitador de placas, por 10 minutos em temperatura ambiente (20 - 25°C). O tampão de ensaio foi decantado e a quantidade residual de todos os poços foi removida. Após este procedimento, os padrões foram preparados por meio de diluição seriada e 25 μ L de cada padrão foram adicionados nos respectivos poços. Em seguida, os controles foram preparados e 25 μ L adicionados à primeira placa nos poços determinados.

Após pipetagem dos brancos, controles e padrões, foi adicionado 25 μ L de *beads* sonicadas, 25 μ L do tampão de ensaio e 25 μ L de amostras (plasma) vortexada, em cada poço determinado. Posterior a estes procedimentos as placas foram seladas, protegidas de luz e incubadas durante a noite à 4°C em agitador de placas (600-800 rpm).

No dia seguinte, com auxílio de placa magnética o conteúdo dos poços foi removido e estes foram lavados com solução de lavagem por três vezes, com permanência máxima de 1 minuto da solução em cada poço. Posterior a este processo, adicionou-se 50 μ L de anticorpo de detecção em cada poço. As placas

foram então seladas, protegidas da luz e incubadas a temperatura ambiente sob agitação em agitador de placas por 1 hora.

Após incubação adicionou-se 50 µL de *Streptavidin-Phycoerythin* em cada poço. As placas foram novamente seladas, protegidas da luz e levadas a incubação em temperatura ambiente sob agitação em agitador de placas por 30 minutos.

Decorrido o tempo de incubação, as placas foram lavadas com a solução de lavagem por três vezes e as *beads* foram resuspendidas seguido de agitação em agitador de placas por 5 minutos. Após término da resuspensão das *beads*, as placas foram levadas de forma individual para análise da intensidade média da fluorescência (IMF) por meio do sistema Luminex para detectar os hormônios de interesse: GLP-1 ativo, GIP e PP. Os resultados expressos em picogramas por mililitros (Pg/mL).

4.9 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi feito com base em estudo piloto realizado, considerando a diferença entre médias de 15% para o %MTID entre placebo e GGPH ($43,36 \pm 16,82$ e $28,16 \pm 18,50$ respectivamente), no tempo de 3 horas. Foi considerado nível de confiança de 95%, poder de teste de 80% atingindo o tamanho amostral de 22 participantes.

4.10 Análises estatísticas

A normalidade dos dados foi testada utilizando-se o teste de *Kolmogorov-smirnov* e *Shapiro-wilk*. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, utilizou-se testes paramétricos, sendo os resultados descritivos expressos como valores de média \pm desvio padrão. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, utilizou-se testes não paramétricos sendo os resultados descritivos expressos em mediana seguido de valores mínimos e máximos.

Para análise dos dados referentes %EG e %MTID, utilizou-se análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e post-hoc de *Newman-Keuls*. Para os dados referentes as concentrações dos hormônios e escalas de sensações, utilizou-se o teste de Friedman com comparação de pares e post-hoc de Dunn's.

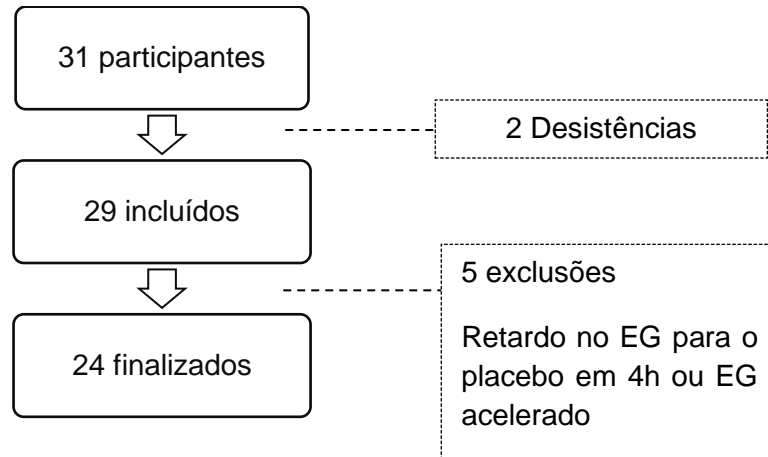
Para as análises estratificadas dos dados paramétricos, utilizou-se teste t de amostras independentes para aquelas variáveis com duas categorizações já para as variáveis com mais que duas categorizações utilizou-se ANOVA unidirecional. A fim de detectar possíveis correlações entre as variáveis estudados e os desfechos de itneresse utilizou-se a correlação de Pearson para variáveis paramétricas e Correlação de Spearman para as variáveis não paramétricas.

Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Utilizou-se para as análises estatísticas os programas *Statistical Package for the Social Sciences* versão 25.0 (SPSS) e o *GraphPad Prism®* versão 5.

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 31 indivíduos de ambos os sexos, destes, dois desistiram do estudo e cinco foram excluídos após análise das imagens cintilográficas, totalizando 24 participantes incluídos nas análises finais (Figura 7).

Figura 7 – Fluxograma dos participantes envolvidos no estudo



A idade média foi de $25,00 \pm 3,90$ anos destes, 58,33% mulheres. O IMC mediano foi de $21,77 \text{ kg/m}^2$ ($17,15 - 32,74 \text{ kg/m}^2$) e 66,66% dos participantes eram praticantes de atividade física de forma regular (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais dos participantes. Belo Horizonte – MG, 2019

Variável	Resultado
N amostral	24
Sexo (%)	
• Homens	41,67
• Mulheres	58,33
Idade (anos)	$25,00 \pm 3,90^a$
IMC (Kg/m^2)	$21,77 (17,15 - 32,74)^b$
Número de evacuações semanais	7 (2 - 14) ^b
Escolaridade (%)	
• Ensino superior incompleto	50,00
• Ensino superior completo	4,16

(continua)

(continuação)

Variável	Resultado
• Mestrado incompleto	29,17
• Mestrado completo	12,50
• Doutorado incompleto	4,16
Prática de atividade física (%)	
• Sim	66,67
• Não	33,33

^a Valores apresentados como média \pm desvio padrão ^b Valores apresentados como mediana (valores mínimo – valores máximos)

Como explicitado na tabela 1, a amostra foi composta por participantes que apresentaram como escolaridade mínima o ensino superior incompleto. Além disso, observou-se que a mediana do número de evacuações semanais foi de 7 (2 – 14).

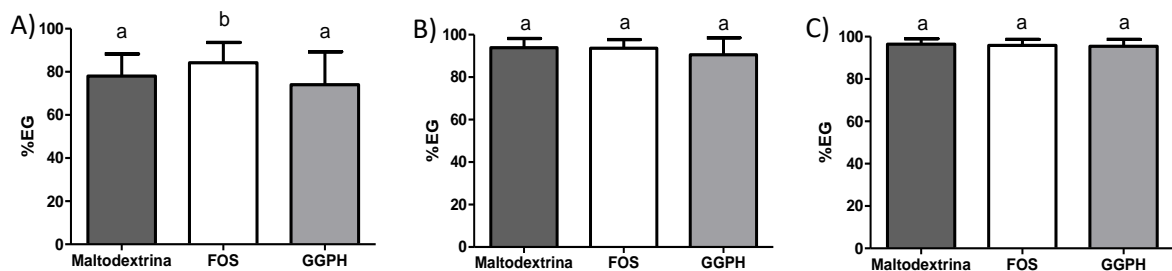
A ingestão média de fibras foi de 21,52 \pm 6,97 g/ dia e a mediana da ingestão hídrica foi de 1500 mL/dia (500 – 5000 mL/dia). Além disso, 41,66% dos voluntários relataram consumir pelo menos um alimento integral diariamente e 58,33% relataram consumir pelo menos uma porção de fruta por dia.

A fim de detectar possíveis influências das variáveis sexo, idade, hábito de praticar atividade física, ingestão hídrica diária, ingestão habitual de fibras dietéticas, número de evacuações semanais e IMC nos desfechos de interesse, realizou-se testes estatísticos para análises estratificadas. Após os testes, não foram observadas influências estatisticamente significativas das variáveis nos desfechos de interesse, o que justifica a não-estratificação do estudo. Além disso, para as mesmas variáveis, não foram observadas correlações significativas sobre o %EG e %MTID ($p > 0,05$).

Para o tempo de 2 horas, observou-se que o %EG foi maior (84,21 \pm 9,45%) quando o FOS foi adicionado a refeição teste em comparação a refeição contendo placebo e GGPH ($p \leq 0,05$) que apresentaram percentuais semelhantes (78,00 \pm 10,27% e 74,00 \pm 15,33% respectivamente) ($p > 0,05$) (Figura 8A). Em relação ao %EG, não foram observadas diferenças estatísticas, entre a ingestão da refeição contendo FOS, GGPH e placebo, nos tempos de 3 e 4 horas ($p > 0,05$) (Figura 8B e C).

Após análise visual das imagens cintilográficas, foi observado que o tempo médio do aparecimento da ampola ileocecal após ingestão da refeição teste contendo FOS, GGPH e placebo foi de $2,87 \pm 0,61$ h, $2,96 \pm 0,69$ h e $3,13 \pm 0,68$ h, respectivamente, sem diferenças estatísticas entre os grupos ($p > 0,05$). Sendo assim, o tempo de 3 horas foi escolhido como referência para a determinação do %MTID.

Figura 8 – Percentual de esvaziamento gástrico



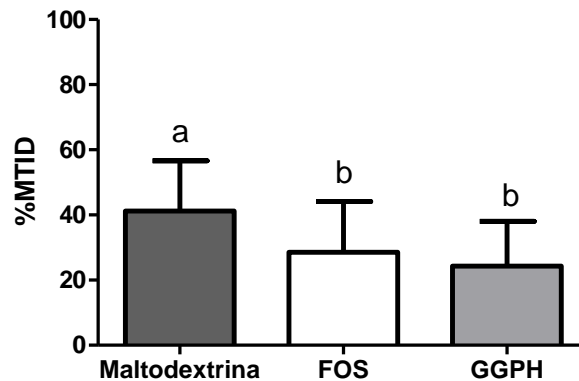
A - %EG em 2h, B - %EG em 3h e C %EG em 4h. FOS: Frutooligossacarídeo, GGPH: Goma guar parcialmente hidrolisada (n=24). Letras iguais correspondem a valores estatisticamente iguais ($p > 0,05$) e letras diferentes correspondem a valores estatisticamente diferentes ($p \leq 0,05$). Valores expressos em média e desvio padrão. Teste estatístico: ANOVA de medidas repetidas com post-hoc de Newman Keuls.

A determinação da quantidade de material radioativo que transitou pelo intestino delgado e alcançou a ampola ileocecal e cólon (%MTID), evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os módulos investigados. O %MTID foi menor para as refeições contendo GGPH e FOS ($24,26 \pm 13,76\%$ e $28,57 \pm 15,56\%$, respectivamente) em relação a ingestão da refeição contendo o placebo ($41,20 \pm 15,41\%$) ($p \leq 0,05$) (Figura 9).

De forma qualitativa, foi observada a distribuição do conteúdo ingerido ao longo do TGI analisando as imagens obtidas. Para a refeição contendo o placebo, observou-se que o bolo alimentar alcançou quase totalmente a ampola ileocecal após 3 horas e, na maioria das imagens, manteve-se retido nesta região até a última hora do estudo, não sendo conduzido ao intestino grosso. Já, para a GGPH e o FOS, apesar de na maioria das imagens ser observado, no mínimo, a presença de cólon ascendente com 3 horas, ainda foi possível observar a presença de partes do

bolo alimentar no intestino delgado, diferentemente do placebo. Esta análise mostra que tanto o FOS quanto a GGPH parecem estimular maior contato do conteúdo ingerido com o intestino delgado em relação ao placebo (ANEXO D).

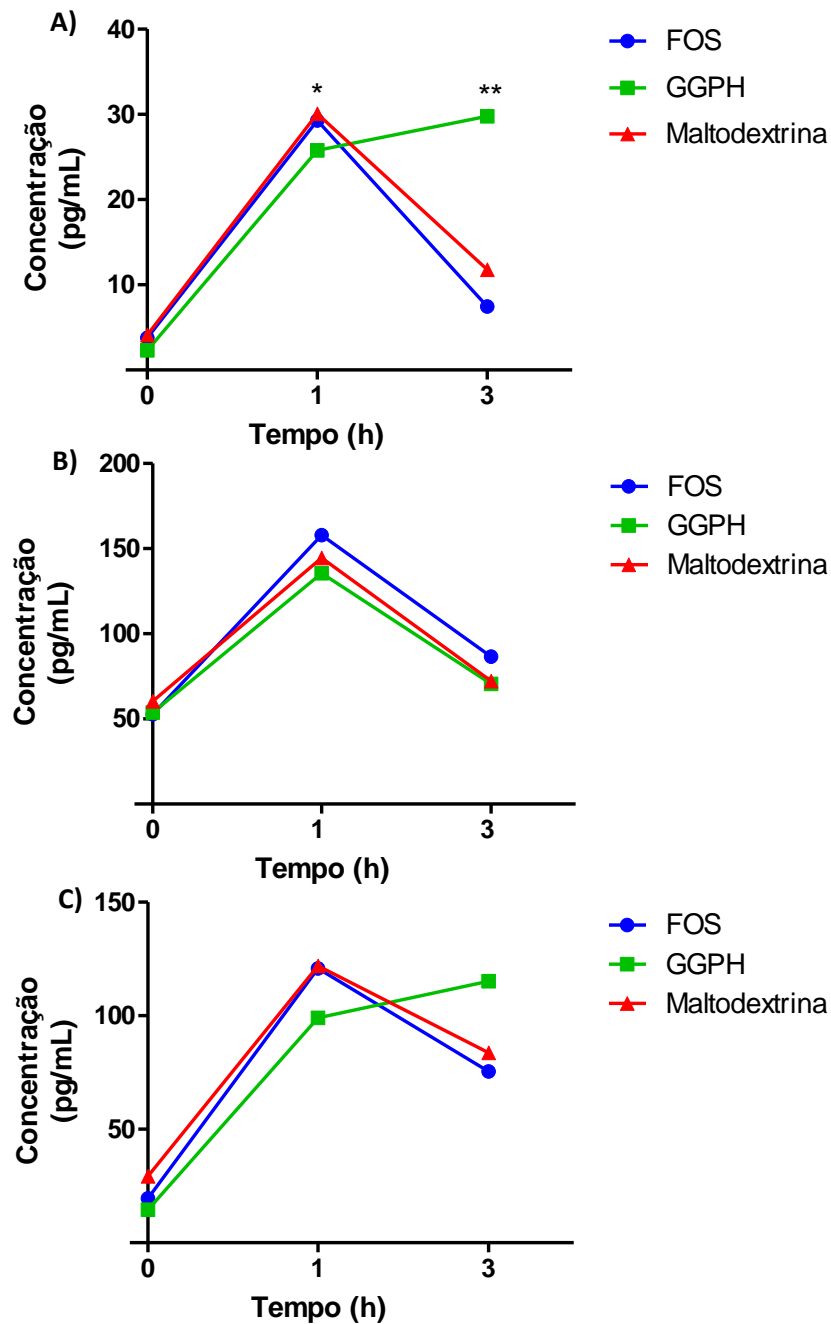
Figura 9 – Percentual de material transitado pelo intestino delgado



%MTID – Percentual de material transitado pelo intestino delgado (n=24). FOS: Frutooligossacarídeo, GGPH: Goma guar parcialmente hidrolisada. Letras iguais correspondem a valores estatisticamente iguais ($p > 0,05$) e letras diferentes correspondem a valores estatisticamente diferentes ($p \leq 0,05$). Valores expressos em média e desvio padrão. Teste estatístico: ANOVA de medidas repetidas com post-hoc de Newman Keuls.

Em relação aos hormônios gastrointestinais, os voluntários apresentaram concentrações séricas basais semelhantes para todos os hormônios avaliados, entre os módulos utilizados ($p > 0,05$) (Figura 10). Observou-se também, para todos os hormônios avaliados, que as concentrações se elevaram após 1 hora da ingestão da refeição teste ($p \leq 0,05$), independente da adição de FOS, GGPH ou placebo e estas reduziram em 3 horas (Figura 10) com exceção do PP que mantém igual ($p > 0,05$) (Figura 10C). No entanto, para o tempo de 1 hora, observou-se maiores concentrações de GLP-1 com a ingestão da refeição teste contendo FOS em relação às contendo os demais módulos ($p \leq 0,05$). Para o tempo de 3 horas, notou-se que a ingestão da refeição teste contendo GGPH resultou em aumento significativo do GLP-1 ($p \leq 0,05$) em relação às refeições contendo placebo ou FOS (Figura 10A). Para o hormônio GIP observou-se que a ingestão de GGPH ou FOS não resultou em alteração significativa das concentrações séricas nos momentos estudados (Figura 10B)

Figura 10 – Concentrações séricas dos hormônios GLP-1, GIP e PP

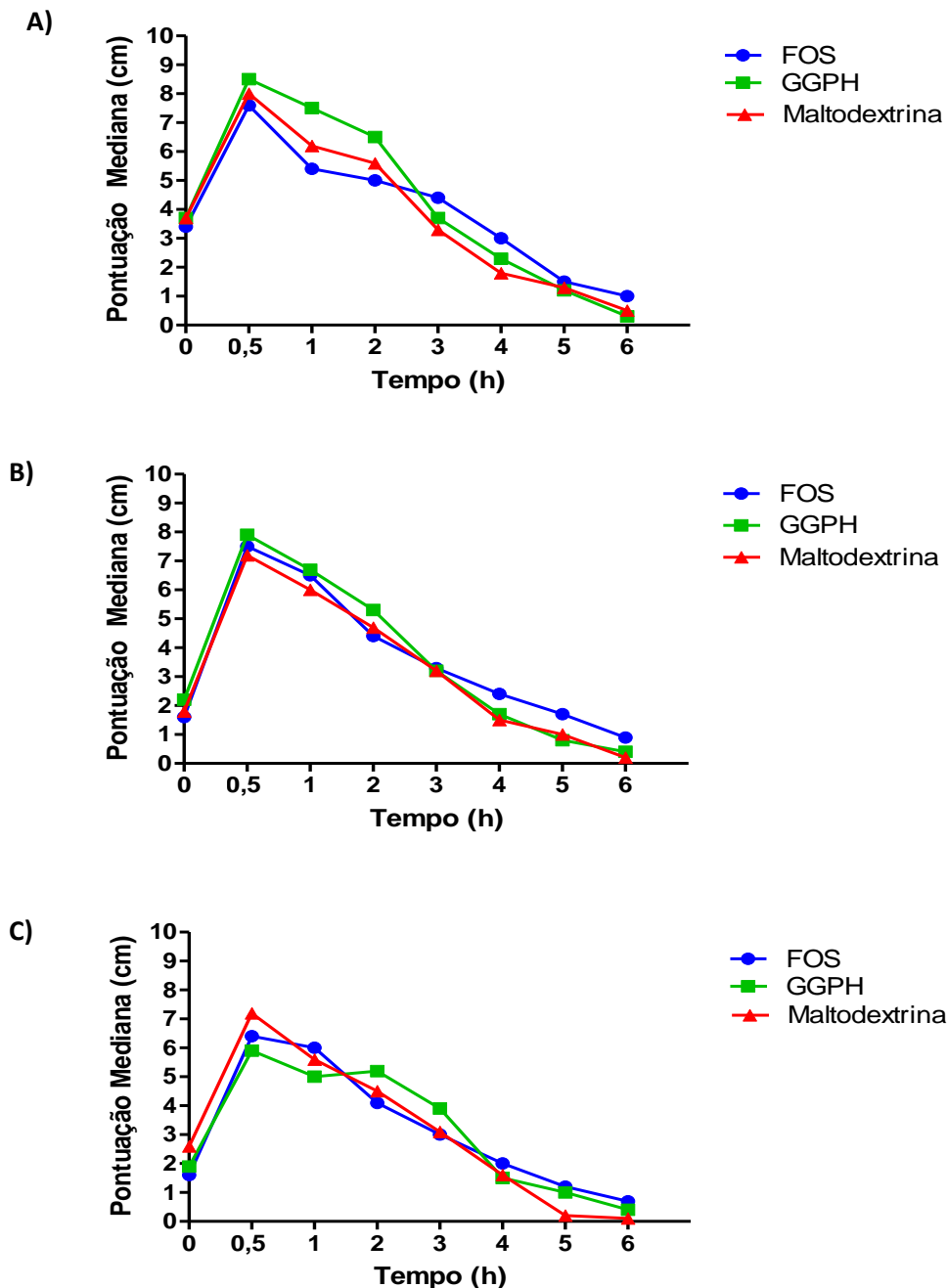


A – GLP-1 (n=11), B – GIP (n=13), C– PP (n=15). FOS: Frutooligossacarídeo, GGPH: Goma guar parcialmente hidrolisada. Concentrações em picogramas/ml (pg/ml). * Diferença estatística ($p \leq 0,05$) entre FOS e GGPH, ** Diferença estatística ($p \leq 0,05$) entre GGPH e FOS. Tempo 0 refere-se ao jejum. Valores expressos em mediana. Teste estatístico: Teste de Friedman com post-hoc de Dunn's.

Por meio das escalas visuais analógicas, não foram observados efeitos significativos da ingestão de FOS e GGPH em relação ao placebo sob as sensações

de fome, saciedade e desejo de comer nos momentos estudados (Figura 11A, B e C).

Figura 11 – Sensação de fome, saciedade e desejo de comer em relação ao módulo ingerido



B – Escala de fome, B – Escala de saciedade, C – Escala de desejo de comer. FOS: Frutooligossacarídeo, GGPH: Goma guar parcialmente hidrolisada, (n=23). Tempo 0 refere-se ao jejum. Valores expressos em mediana por tempo. Teste estatístico: Teste de Friedman com post hoc de Dunn's.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo mostraram que apenas o %MTID foi influenciado pela presença de FOS ou GPPH na refeição e esse efeito parece ser mediado pela secreção do hormônio GLP-1.

Há evidências que as fibras solúveis e viscosas podem retardar o EG, trânsito intestinal e absorção de nutrientes, devido a viscosidade incorporada ao bolo alimentar (RUSSO et al., 2003; VERSPREET et al., 2016; YU et al., 2014) No entanto, estes estudos limitam-se em avaliar as FD na forma intacta, sem alterações nos graus de viscosidade, dificultando a aplicação na prática clínica. O presente estudo avaliou o papel da GGPH que é amplamente utilizada na prática clínica, sendo essa FD caracterizada pela menor viscosidade quando comparada com a forma intacta (goma guar). Já para o impacto dos prebióticos nos parâmetros que compõem o TTTI, a literatura é escassa. Para estes compostos, melhores evidências são observadas para o tratamento de constipação, normalizando o trânsito intestinal. Além disso, no intestino grosso, são fermentados e formam os AGCC que podem estimular a produção dos hormônios GLP-1, associados ao retardo da motilidade gastrointestinal. No entanto, os efeitos metabólicos dos AGCC como agente mediador da produção do GLP-1 ainda são controversos (VERSPREET et al., 2016). Observa-se que além da composição e tipos de fibras presentes na dieta, outros fatores também podem influenciar no TTTI, tais como: a idade, o hábito de fumar, o peso, a prática de atividade física e a secreção hormonal.

Desta forma, visando controlar ao máximo as variáveis que poderiam influenciar no desfecho primário do presente trabalho, optou-se pelo delineamento experimental *crossover* sendo o indivíduo seu próprio controle. Desta forma, é possível avaliar as intervenções em diferentes momentos, com as mesmas condições fisiológicas e hábitos de vida característicos do indivíduo (RICHENS, 2001).

Nossos resultados não mostraram correlação entre sexo, peso, idade, IMC, hábito de praticar atividade física, ingestão diária de FD, ingestão hídrica diária e número de evacuações semanais e o %EG ou %MTID ($p > 0,05$) ou seja, essas variáveis não apresentaram influências significativas no esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal.

O consumo da refeição teste contendo FOS ou GGPH não alterou o %EG quando comparado à refeição contendo placebo. Esses dados são controversos aos encontrados na literatura, provavelmente pela diferença dos métodos utilizados para mensurar este parâmetro como, teste de absorção de paracetamol (MORGAN et al., 1990), ecografia (BERGMANN et al., 1992), marcadores radiopacos (VAN DOKKUM et al., 1999) e teste respiratório utilizando o ^{13}C (MCINTYRE et al., 1997). Estas técnicas apresentam diversas limitações. Para os exames realizados por meio do teste respiratório contendo ^{13}C , os indivíduos devem apresentar adequada função hepática e pulmonar (SZARKA; CAMILLERI, 2009). Assim como, para o teste de absorção do paracetamol que apresenta a estimativa do EG de forma indireta, (WILLEMS; QUARTERO; NUMANS, 2001). Além das diversas técnicas utilizadas e suas limitações, estes estudos também apresentam limitações quanto ao tamanho amostral (FRENCH; READ, 1994; VAN NIEUWENHOVEN et al., 2001) e quantidade reduzida da fibra utilizada (LAVIN; READ, 1995; RIGAUD et al., 1998).

No presente trabalho optou-se por utilizar a cintilografia para análise do EG e do trânsito do intestino delgado. Esse método é considerado “padrão” para a medida do EG e permite a medida direta desse parâmetro, ao longo do tempo, de forma qualitativa e quantitativa.

Estudos mais recentes encontraram resultados controversos ao do presente trabalho. Wanders e colaboradores (2014) avaliaram o impacto da ingestão de 10 g de pectina no EG de 29 voluntários homens, jovens e saudáveis por meio do teste respiratório utilizando o ^{13}C . Os autores concluíram que a pectina, na forma gelificada, retardou de forma significativa ($p \leq 0,05$) o EG da refeição sólida utilizada em relação ao controle (WANDERS et al., 2014).

Russo e colaboradores (2011) observaram por meio de ultrassonografia, que a ingestão crônica (5 semanas) de 11g/dia de inulina em 20 voluntários homens e saudáveis resultou em retardo significativo do EG (RUSSO et al., 2011).

No presente estudo, não foram encontrados retardos significativos no %EG em 4h independente do modulo consumido. Entretanto, foi observado no tempo de 2h que a ingestão da refeição teste contendo o FOS apresentou menor tempo para o processo de acomodação gástrica. Na cintilografia, os tempos precoces (0 a 2 horas) referem-se à função do fundo gástrico, responsável pela acomodação gástrica do alimento ingerido, com trituração do conteúdo e propulsão para a região antral para que ocorra o EG. Neste processo as partículas menores

conseguem ser trituradas mais facilmente em relação as maiores, o que pode justificar o comportamento da refeição teste contendo FOS em relação aos demais módulos.

Para a análise do TID, optou-se por usar o método proposto por Maurer e colaboradores (2013), por meio da determinação %MTID. No entanto, adaptações ao método foram realizadas. Para esta análise, estes autores utilizaram o radionuclídeo ^{111}In (Índio-111) que apresenta meia-vida física longa (2,8 dias) o que permite análises de imagens mais tardias. No entanto, para o presente estudo, foi utilizado o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, por ser mais acessível em relação ao ^{111}In , apresentando meia-vida física curta (6h). Diante disso e do tempo médio de aparecimento da ampola ileocecal determinado experimentalmente neste estudo, optou-se por usar o tempo de 3h para determinar o %MTID.

Os resultados encontrados evidenciaram que a ingestão da refeição contendo FOS ou GGPH, após 3h, retardou o TID dos participantes. Esta conclusão se dá devido ao menor %MTID encontrado neste tempo para esses módulos em relação ao placebo. Porém este achado é controverso a diversos dados encontrados na literatura.

Meier e colaboradores (1993) objetivaram avaliar o impacto no TTTI, em 12 participantes homens, saudáveis e não fumantes, resultante da ingestão crônica de 21g de GGPH/dia, durante 7 dias. Tratou-se de um estudo *crossover*, dividido em 3 etapas de 7 dias/cada com *washout* de 1 semana. No sétimo dia de cada etapa, o tempo de trânsito orocecal (TTOC) foi mensurado utilizando-se teste respiratório e, para este parâmetro não foram encontradas alterações significativas entre os grupos. Entretanto, ao mensurar o TTC por meio de marcadores radiopacos, foi observado retardo significativo no grupo com adição da fibra (MEIER et al., 1993).

Resultados semelhantes ao estudo de Meier e colaboradores (1993) foram encontrados por Washington e colaboradores (1998) em estudo *crossover* composto por 8 voluntários saudáveis de ambos os sexos. Observou-se por meio de teste respiratório que a ingestão crônica de 10,5 g/dia de *psyllium* associada a 60mL/dia de lactulose por 5 dias, não alterou significativamente TTID, no entanto, foi observado retardo do TTC, principalmente no cólon ascendente e transversal (WASHINGTON et al., 1998).

Por outro lado, Nieuwenhoven e colaboradores (2001) observaram que a ingestão aguda de 5,7g de GGPH adicionada a dieta semissólida de 8 voluntários

homens, saudáveis e não obesos não apresentou impacto significativo no TTOC, mensurado por meio de teste respiratório (VAN NIEUWENHOVEN et al., 2001).

Para o impacto da ingestão aguda de prebióticos no TTTI não foram encontrados estudos clínicos, sendo limitados àqueles associados a ingestão crônica destes compostos. Neste contexto, Van Dokkum e colaboradores (1999) observaram que a ingestão de 15g de FOS/dia durante 21 dias em dieta controlada, não foi suficiente para alterar o TTTI mensurado por meio de marcadores radiopacos em 12 homens saudáveis (VAN DOKKUM et al., 1999). Resultados semelhantes foram encontrados por Slavin e Feirtag (2011), que estudaram a ingestão de 20g/dia de inulina, por 21 dias, incorporados a sorvete de baunilha em 12 voluntários homens e saudáveis. Por meio do uso de marcadores radiopacos, não observaram impacto significativo da adição da inulina no TTTI nestes voluntários (SLAVIN; FEIRTAG, 2011).

Cabe ressaltar que os estudos citados observaram impacto da adição de FD no TTC. No entanto, no presente estudo observou-se impacto das FD no TID e não se avaliou o TTC. Para a determinação do TTC, seria necessário maior tempo de permanência dos participantes no setor de MN, além das 6 horas estudadas, e de outro radionuclídeo, com meia vida física prolongada.

Diante destes achados, pode-se hipotetizar que a GGPH, apesar de apresentar baixa viscosidade quando comparada a sua forma intacta, parece apresentar viscosidade suficiente para retardar o %MTID no tempo de 3h. Além disso, devido a essa propriedade física, a GGPH pode promover a chegada de nutrientes em regiões distais do intestino delgado estimulando o fenômeno denominado "*ileal brake*" mediado pela secreção de GLP-1, resultando no retardo observado. Interessantemente, foi observado que assim como a GGPH, o FOS também retarda o %MTID no tempo de 3h. No entanto, não se sabe ao certo quais mecanismos de ação estão envolvidos nesse achado para o FOS, uma vez que este prebiótico apresenta características físico-químicas diferentes àquelas atribuídas para GGPH.

Além disso, cabe ressaltar que não foram encontrados estudos que analisaram a influência de FD no TID, utilizando a mesma técnica proposta neste trabalho, o que dificulta possíveis comparações. No entanto, optou-se por esse método de cintilografia devido ao fato de fornecer imagens fisiológicas, além de possibilitar a quantificação do alimento ingerido ao longo de todo o TGI.

Como abordado ao longo deste trabalho, diversos fatores podem interferir em etapas do TTTI e, neste contexto, a secreção dos hormônios GLP-1, GIP, PP pode interferir neste parâmetro (BUSETTO; ROSSATO; VETTOR, 2019; HAZELWOOD, 1993; HOLZER; FARZI, 2014). Cabe ressaltar ainda, que esses hormônios são produzidos em diferentes regiões do organismo em resposta a ingestão de alimentos. Além disso, para GLP-1, observa-se estímulos para secreção mediados pelos AGCC resultantes da fermentação colônica de determinadas FD, tais como a GGPH e o FOS (HOLZER; FARZI, 2014; LARRAUFIE et al., 2018; MANSOUR et al., 2013; TOLHURST et al., 2012).

Para os hormônios estudados, observou-se que a ingestão da refeição contendo FOS interessantemente resultou em um aumento significativo ($p \leq 0,05$) das concentrações de GLP-1 em 60 minutos. De forma mais precoce, foi observado por Tarini e Wolever (2010) o aumento significativo ($p \leq 0,05$) das concentrações de GLP-1 após 30 minutos da ingestão de bebida contendo inulina em voluntários jovens e saudáveis. No entanto, os autores ressaltam a dificuldade de explicar este achado pois, em 30 minutos, dificilmente o material contendo inulina alcançaria o intestino grosso, para ser fermentado e resultar na produção dos AGCC que conseqüentemente estimulariam as células L intestinais a produzirem o GLP-1 (TARINI; WOLEVER, 2010). Para o resultado encontrado no presente estudo, assim como aquele encontrado por Tarini e Wolever (2010), 60 minutos parece não ser suficientes para a refeição contendo o FOS chegar ao cólon, para que ocorra a fermentação e produção dos AGCC que poderiam justificar o aumento de GLP-1 observado neste tempo.

Os achados de Chaddock e colaboradores (2014) contribuem para nossa hipótese. Em voluntários saudáveis, estes autores observaram por meio de ressonância magnética e teste respiratório, que o tempo mediano de transito orocecal para uma refeição mista de sólidos e líquidos é de 225 (180 – 270) minutos ou seja, o tempo mediano necessário para que o conteúdo ingerido atravessasse a ampola ileocecal e alcance o cólon (CHADDOCK et al., 2014). Diante disso, pode-se hipotetizar que 60 minutos não são suficientes para que a refeição teste alcance o intestino grosso.

Também foi observado para o GLP-1 que, a ingestão da refeição teste contendo GGPH resultou em aumento gradual das concentrações deste hormônio

ao longo dos tempos, aumentando significativamente após 180 minutos da ingestão da refeição.

Juvonen e colaboradores (2009), em estudo objetivando determinar a influência da viscosidade da β -glucano em parâmetros gástrico e intestinais em 20 voluntários saudáveis. Estes autores observaram que em 180 minutos, maiores concentrações de GLP-1 ($p \leq 0,05$) são encontradas para quando os voluntários ingeriram a refeição líquida com baixa viscosidade em relação a mesma refeição com alta viscosidade (JUVONEN et al., 2009). Os autores ressaltam também que a alta viscosidade, pode dificultar o estímulo direto das células L intestinais pelos nutrientes da refeição, devido a formação de camada espessa de gel, o que justificaria menor secreção do GLP-1.

Apesar da baixa viscosidade, acredita-se que a GGPH favoreceu maior chegada de nutrientes às regiões distais do intestino delgado onde encontram-se maiores quantidades de células L, responsáveis pela secreção do GLP-1. O que pode justificar as concentrações elevadas deste hormônio no tempo de 180 minutos após a ingestão da refeição contendo GGPH.

Para o GIP e PP não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os tempos e os módulos estudados. Acredita-se que os tempos estudados não foram suficientes para observar as alterações das concentrações séricas destes hormônios.

No presente estudo, o tempo máximo analisado para os hormônios foi de 180 minutos. Levando em consideração os resultados encontrados por Chaddock e colaboradores (2014), 180 minutos é um tempo reduzido para acontecer a chegada do conteúdo ingerido ao cólon. Dessa forma, apenas após esse período de 180 minutos, iniciaria a fermentação dos substratos para a produção dos AGCC. Acredita-se que um segundo pico destes hormônios possivelmente poderia ser visualizado em tempos tardios devido ao estímulo das células secretoras mediado pelos AGCC.

Não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os módulos e tempos estudados para as sensações de fome, saciedade e desejo de comer neste estudo. A literatura apresenta resultados controversos sobre esses dados.

Segundo Rao e colaboradores (2015) o consumo de GGPH, mesmo que em pequenas quantidades, está associado ao aumento da saciedade e controle do

apetite tanto de forma aguda quanto crônica (RAO et al., 2015) . Em contraste a este estudo, Heini e colaboradores (1998) concluíram que o consumo crônico de 20g de GGPH não altera a sensação de saciedade em 25 mulheres obesas. Para o FOS, a adição de 8g associado ou não a β -glucana, não alterou a saciedade em 21 voluntários saudáveis (PETERS et al., 2009). Da mesma forma, Hess e colaboradores (2011) observaram que a dose máxima de 8g de FOS de cadeia curta de forma aguda, não alterou a sensação de fome e saciedade de 20 voluntários saudáveis (HESS et al., 2011).

As EVA são métodos que permitem a avaliação objetiva de sensações subjetivas e são amplamente utilizadas para determinação da fome, saciedade e desejo de comer além de outras sensações. No entanto, a ausência do impacto dos módulos nas sensações avaliadas, pode ser explicada pela subjetividade dessas sensações e a dificuldade dos indivíduos em expressá-las.

Por fim, tratou-se de um ensaio clínico com limitações que não devem ser desconsideradas. Sendo elas: i) tamanho amostral reduzido e não calculado para os demais desfechos (escalas de sensações, hormônios intestinais e %EG) além do %MTID o que pode ter resultado em não detecção de possíveis alterações provenientes da ingestão das FD estudadas, ii) radionuclídeo utilizado e curto tempo de estudo o que limita a detecção de possíveis alterações tardias no TTTI devido a impossibilidade de analisá-lo de forma fidedigna, iii) os AGCC, compostos que estimulam a secreção do GLP-1, não foram quantificados. No entanto, a importância e a relevância deste trabalho são inúmeras uma vez que trabalhos desta natureza são escassos e antigos. Diante dos resultados obtidos, observa-se a importância de estudos frequentes, com tecnologias adequadas e modernas, objetivando compreender melhor o comportamento de fibras dietéticas e prebióticos no organismo humano.

6 CONCLUSÕES

A adição de FOS e GGPH retardaram o trânsito do intestino delgado reduzindo o %MTID e, aumentaram as concentrações do hormônio GLP-1. A adição desses módulos a refeição teste não impactou no EG, nas concentrações séricas de GIP e PP e, nas sensações de fome, saciedade e desejo de comer.

Há carência de ensaios clínicos desta natureza na literatura, o que reforça ainda mais a importância de estudos neste formato, objetivando entender melhor ação das fibras dietéticas e prebióticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELL, T. L. et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: A joint report of the American neurogastroenterology and motility society and the society of nuclear medicine. **American Journal of Gastroenterology**, v. 103, n. 3, p. 753–763, 2008.

ALAM, N. H. et al. Efficacy of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) supplemented modified oral rehydration solution in the treatment of severely malnourished children with watery diarrhoea: A randomised double-blind controlled trial. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 34, n. 1, p. 1–9, 2015.

BAILEY, D. L. et al. **Nuclear Medicine Physics - A Handbook for Teachers and Students**. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014.

BATTERHAM, R. L. et al. Pancreatic Polypeptide Reduces Appetite and Food Intake in Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 8, p. 3989–3992, ago. 2003.

BERGMANN, J. F. et al. Correlation between echographic gastric emptying and appetite: Influence of psyllium. **Gut**, v. 33, n. 8, p. 1042–1043, 1992.

BLANCO, A. C. et al. Utilidad en la clínica de la goma guar parcialmente hidrolizada: revisión de la evidencia y experiencia. **Nutrición Hospitalaria**, v. 34, n. 1, p. 216–223, 2017.

BONAPACE, E. S. et al. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms. **The American journal of gastroenterology**, v. 95, n. 10, p. 2838–47, 2000.

BOSCHI, A. et al. ST AC. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 9, p. 1402–1412, 2017.

BUSETTO, L.; ROSSATO, M.; VETTOR, R. **Gastrointestinal Hormones and Their Regulation of Food Intake**. [s.l.] Elsevier Ltd., 2019. v. 1

CAMILLERI, M. et al. Performance characteristics of scintigraphic measurement of gastric emptying of solids in healthy participants. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 24, n. 12, p. 1–8, 2012.

CANFORA, E. E.; JOCKEN, J. W.; BLAAK, E. E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 10, p. 577–591, 2015.

CASIRAGHI, M. C. et al. Prebiotic potential and gastrointestinal effects of immature wheat grain (IWG) biscuits. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 99, n. 4, p. 795–805, 2011.

CHADDOCK, G. et al. Novel MRI tests of orocecal transit time and whole gut transit time: Studies in normal subjects. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 26, n. 2, p. 205–214, 2014.

CHAMBERS, E. S. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. **Gut**, v. 64, n. 11, p. 1744–1754, 2015.

CHEN, H.-L. et al. EFFECTS OF FRUCTOOLIGOSACCHARIDE ON BOWEL FUNCTION AND. **Nutrition Research**, v. 20, n. 12, p. 1725–1733, 2000.

CHRISTOFIDES, N. D. et al. Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy. **British Medical Journal**, v. 285, n. 6353, p. 1453–1454, 1982.

CHUTKAN, R. et al. Viscous versus nonviscous soluble fiber supplements: Mechanisms and evidence for fiber-specific health benefits. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 24, n. 8, p. 476–487, 2012.

CLARKSTON, W. K. et al. Evidence for the anorexia of aging: Gastrointestinal transit and hunger in healthy elderly vs. young adults. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 272, n. 1 41-1, 1997.

CODEX AC. **Report of the 31th session of the codex committee on nutrition and foods for special dietary uses**. Rome: [s.n.].

DAI, F. J.; CHAU, C. F. Classification and regulatory perspectives of dietary fiber. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, n. 1, p. 37–42, 2017.

DE SCHRYVER, A. M. et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. **Scandinavian Journal**

of **Gastroenterology**, v. 40, n. 4, p. 422–429, 2005.

DE SILVA, A.; BLOOM, S. R. Gut hormones and appetite control: A focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. **Gut and Liver**, v. 6, n. 1, p. 10–20, 2012.

DEACON, C. F.; AHRÉN, B. Physiology of incretins in health and disease. **Review of Diabetic Studies**, v. 8, n. 3, p. 293–306, 2011.

DOMINGUEZ, A. L. et al. An overview of the recent developments on fructooligosaccharide production and applications. **Food and Bioprocess Technology**, v. 7, n. 2, p. 324–337, 2014.

DRUCKER, D. J. The role of gut hormones in glucose homeostasis. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 1, p. 24–32, 2007.

DRUCKER, D. J. Hormônios gastrointestinais e tumores endócrinos do intestino. In: KRONENBERG, H. M. et al. (Eds.). . **Williams tratado de Endocrinologia**. [s.l.] ELSEVIER, 2010. p. 1324 – 1341.

DURRINGTON, P. N. et al. Effect of Pectin on Serum Lipids and Lipoproteins, Whole-Gut Transit-Time, and Stool Weight. **The Lancet**, v. 308, n. 7982, p. 394–396, 1976.

FLINT, A et al. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. **International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 25, n. 6, p. 781–792, 2001.

FOSSO, C. L.; QUIGLEY, E. M. M. A critical review of the current clinical landscape of gastroparesis. **Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 140–145, 2018.

FRENCH, S. J.; READ, N. W. Effect of guar gum on hunger and satiety after meals of differing fat content: Relationship with gastric emptying. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 59, n. 1, p. 87–91, 1994.

GENEROSO, S. DE V.; LAGES, P. C.; CORREIA, M. I. T. D. Fiber, prebiotics, and diarrhea: What, why, when and how. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 19, n. 5, p. 388–393, 2016.

GIBSON, G. R. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutrition Research Reviews**, v. 17, n. 02, p. 259, 2004.

GIBSON, G. R. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491–502, 2017.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401–1412, 1995.

GIDWANEY, N. G.; BAJPAI, M.; CHOKHAVATIA, S. S. Gastrointestinal dysmotility in the elderly. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 50, n. 10, p. 819–827, 2016.

GOTO, H. et al. Effects of Fructo-Oligosaccharide on DSS-Induced Colitis Differ in Mice Fed Nonpurified and Purified Diets. **The Journal of Nutrition, Physiology, Metabolism, and Nutrient-Nutrient Interactions**, v. 140, p. 2121–2127, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Fisiologia do trato gastrointestinal. In: **Tratado de fisiologia médica**. [s.l.] ELSEVIER, 2006. p. 769–825.

HALIM, M. A. et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits prandial gastrointestinal motility through myenteric neuronal mechanisms in humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 103, n. 2, p. 575–585, 2018.

HAZELWOOD, L. The Pancreatic Polypeptide (PP-Fold) Family : Gastrointestinal , Vascular , and. 1993.

HESS, J. R. et al. Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women. **Appetite**, v. 56, n. 1, p. 128–134, 2011.

HOLST, J. J. On the physiology of GIP and GLP-1. **Hormone and Metabolic Research**, v. 36, n. 11–12, p. 747–754, 2004.

HOLZER, P.; FARZI, A. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis Peter. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 817, p. 3–24, 2014.

HOMANN, H. H. et al. Reduction in Diarrhea Incidence by Soluble Fiber in Patients Receiving Total or Supplemental Enteral Nutrition. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 18, n. 6, p. 486–490, 1994.

JACKSON, S. J. et al. Delayed gastric emptying in the obese: An assessment using the non-invasive ¹³C-octanoic acid breath test. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 6, n. 4, p. 264–270, 2004.

JONES, J. M. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the “fiber gap”. **Nutrition Journal**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2014.

JR, P.; W, Y. A Review of Physiological Effects of Soluble and Insoluble Dietary Fibers. **Journal of Nutrition & Food Sciences**, v. 06, n. 02, 2016.

JURISSON, S. et al. Coordination Compounds in Nuclear Medicine. **Chem. Rev**, v. 1, p. 1137–1156, 1993.

JUVONEN, K. R. et al. Viscosity of Oat Bran-Enriched Beverages Influences Gastrointestinal Hormonal Responses in Healthy Humans. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 3, p. 461–466, 2009.

KADOTA, K. et al. Effects of Smoking Cessation on Gastric Emptying in Smokers. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 44, n. 4, p. e71–e75, 2010.

KARHUNEN, L. J. et al. Regulatory Peptides Effect of protein , fat , carbohydrate and fi bre on gastrointestinal peptide release in humans. v. 149, p. 70–78, 2008.

KIM, E. K. et al. Improving Effect of the Acute Administration of Dietary Fiber-Enriched Cereals on Blood Glucose Levels and Gut Hormone Secretion. n. 23, p. 222–230, 2016.

KIM, W.; EGAN, J. M. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. **PHARMACOLOGICAL REVIEWS**, v. 60, n. 4, p. 470–512, 2008.

KOTEGOV, K. V; PAVLOV, O. N.; SHVEDOV, V. P. Technetium. **Advances in inorganic chemistry and radiochemistry**, p. 1–90, 1968.

LAMBEAU, K. V.; MCRORIE, J. W. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, n. 4, p. 216–223, 2017.

LARRAUFIE, P. et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018.

LATTIMER, J. M.; HAUB, M. D. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. **Nutrients**, v. 2, n. 12, p. 1266–1289, 2010.

LAVIN, J. H.; READ, N. W. The effect on hunger and satiety of slowing the absorption of glucose: Relationship with gastric emptying and postprandial blood glucose and insulin responses. **Appetite**, v. 25, n. 1, p. 89–96, 1995.

LORENZO, C. D. I.; WILLIAMS, C. M.; VALENZUELA, J. E. Pectin Delays Gastric Emptying and. 1988.

MACFARLANE, G. T.; MACFARLANE, S. Fermentation in the human large intestine: Its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 45, n. SUPPL. 3, p. 120–127, 2011.

MADSEN, J. L. Scintigraphic assessment of gastrointestinal motility: A brief review of techniques and data interpretation. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 4, p. 243–253, 2014.

MAHADEVAN, V. Anatomy of the stomach. **Surgery (United Kingdom)**, v. 35, n. 11, p. 608–611, 2017.

MAHESH, M.; MADSEN, M. Addressing Technetium-99m Shortage. **Journal of the American College of Radiology**, v. 14, n. 5, p. 681–683, 2017.

MANSOUR, A. et al. Nutrients related to GLP1 secretory responses. **Nutrition**, v. 29, n. 6, p. 813–820, 2013.

MARKOWIAK, P.; ŚLIZEWSKA, K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. **Nutrients**, v. 9, n. 9, 2017.

MAURER, A. H. et al. The SNMMI and EANM Practice Guideline for Small-Bowel and Colon Transit 1.0. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 54, n. 11, p. 2004–2013, 2013.

MAURER, A. H. Gastrointestinal Motility, Part 1: Esophageal Transit and Gastric Emptying. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 44, n. 1, p. 1–11, 2015a.

MAURER, A. H. Gastrointestinal Motility, Part 2: Small-Bowel and Colon Transit. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 44, n. 1, p. 12–18, 2015b.

MCINTOSH, C. H. S.; WIDENMAIER, S.; KIM, S. J. **Chapter 15 Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP)**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2009. v. 80

MCINTYRE, A. et al. Effect of bran, ispaghula, and inert plastic particles on gastric emptying and small bowel transit in humans: The role of physical factors. **Gut**, v. 40, n. 2, p. 223–227, 1997.

MCLAUGHLIN, J. Gastrointestinal physiology. **Surgery (Oxford)**, v. 27, n. 6, p. 225–230, jun. 2009.

MEIER, J. J. Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. **AJP: Endocrinology and Metabolism**, v. 286, n. 4, p. E621–E625, 2004.

MEIER, R. et al. Effect of a liquid diet with and without soluble fiber supplementation on intestinal transit and cholecystokinin release in volunteers. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 17, n. 3, p. 231–235, 1993.

MEKSAWAN, K. et al. Effects of fructo-oligosaccharide supplementation on constipation in elderly continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. v. 36, n. May 2014, p. 60–66, 2016.

MILLER, G. et al. Smoking delays gastric emptying of solids. **Gut**, v. 30, n. 1, p. 50–53, 1989.

MORGAN, L. M. et al. The effect of soluble- and insoluble-fibre supplementation on post-prandial glucose tolerance, insulin and gastric inhibitory polypeptide secretion in healthy subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 103–110, 1990.

MORI, H. et al. Gender Difference of Gastric Emptying in Healthy Volunteers and Patients with Functional Dyspepsia. **Digestion**, v. 95, n. 1, p. 72–78, 2017.

MOSS, C. et al. Gastrointestinal hormones: The regulation of appetite and the anorexia of ageing. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 25, n. 1, p. 3–15, 2012.

MUDGIL, D.; BARAK, S.; KHATKAR, B. S. Guar gum: Processing, properties and food applications - A Review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 51, n. 3, p. 409–418, 2014.

MUKIZA, J. et al. A Review on Technetium and Rhenium Based Radiopharmaceuticals for Diagnostic Imaging and Therapeutic Nuclear Medicine A Review on Technetium and Rhenium Based Radiopharmaceuticals for Diagnostic Imaging and Therapeutic Nuclear Medicine. n. September, 2018.

NAKAMURA, S. et al. Prebiotic Effect Of Daily Fructooligosaccharide Intake On Weight Gain And Reduction Of Acute Diarrhea Among Children In A Bangladesh Urban Slum: A Randomized Double-masked Placebo-controlled Study. **Tropical medicine and health**, v. 34, n. 3, p. 125–131, 2006.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. Incretin hormones: Their role in health and disease. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. October 2017, p. 5–21, 2018.

O'CONNOR, A.; O'MORÁIN, C. Digestive function of the stomach. **Digestive Diseases**, v. 32, n. 3, p. 186–191, 2014.

OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. v. 42, 2006.

PAPAGIANNOPOULOU, D. Technetium - 99m radiochemistry for pharmaceutical applications. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 60, n. 11, p. 502–520, 2017.

PARKER, H. E.; REIMANN, F.; GRIBBLE, F. M. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 12, n. January, p. 1–17, 2010.

PETERS, H. P. F. et al. No effect of added β -glucan or of fructooligosaccharide on appetite or energy intake. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 1, p. 58–63, 2009.

POLYMEROS, D. et al. Partially Hydrolyzed Guar Gum Accelerates Colonic Transit Time and Improves Symptoms in Adults with Chronic Constipation. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, n. 9, p. 2207–2214, 2014.

RAO, T. P. et al. Post-meal perceivable satiety and subsequent energy intake with intake of partially hydrolysed guar gum. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 9, p. 1489–1498, 2015.

RICHENS, A. Proof of efficacy trials: Cross-over versus parallel-group. **Epilepsy Research**, v. 45, n. 1–3, p. 43–47, 2001.

RIGAUD, D. et al. Effect of psyllium on gastric emptying, hunger feeling and food intake in normal volunteers: A double blind study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 52, n. 4, p. 239–245, 1998.

ROBERFROID, M. Critical Reviews in Food Science and Nutrition Dietary fiber , inulin , and oligofructose : A review comparing their physiological effects Dietary Fiber , Inulin , and Oligofructose : a Review Comparing their Physiological Effects. p. 37–41, 1993.

RUSSO, A. et al. Guar attenuates fall in postprandial blood pressure and slows gastric emptying of oral glucose in type 2 diabetes. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 48, n. 7, p. 1221–1229, 2003.

RUSSO, F. et al. Effects of a diet with inulin-enriched pasta on gut peptides and gastric emptying rates in healthy young volunteers. **European Journal of Nutrition**, v. 50, n. 4, p. 271–277, 2011.

SALEH, T. B. Technetium-99m Radiopharmaceuticals. In: KHALIL, M. M. (Ed.). . **Basic Science of nuclear medicine**. [s.l: s.n.]. p. 41–55.

SANAKA, M. et al. Effects of agar and pectin on gastric emptying and post-prandial glycaemic profiles in healthy human volunteers. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 11, p. 1151–1155, 2007.

SANIOTO, S. M. L. Secreções do sistema gastrintestinal. In: AIRES, M. DE M. (Ed.). . **Fisiologia**. 4. ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2017a. p. 901–943.

SANIOTO, S. M. L. Motilidade do trato gastrointestinal. In: AIRES, M. DE M. (Ed.). . **Fisiologia**. 4. ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2017b. p. 881–900.

SAROSIEK, I. et al. Clinical trial: assessment of regional gut transit times in healthy controls and patients with gastroparesis using wireless motility technology. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 2, n. 31, p. 1–16, 2015.

SCHMIDT, P. T. et al. A Role for Pancreatic Polypeptide in the Regulation of Gastric Emptying and Short-Term Metabolic Control. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 90, n. 9, p. 5241–5246, 2005.

SEIMON, R. V. et al. Gastric emptying, mouth-to-cecum transit, and glycemic, insulin, incretin, and energy intake responses to a mixed-nutrient liquid in lean, overweight, and obese males. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 304, n. 3, p. 294–301, 2013.

SEOK, J. W. How to Interpret Gastric emptying scintigraphy. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 17, n. 2, p. 189–191, 2011.

SINGH, S. P. et al. Prebiotic Oligosaccharides: Special Focus on Fructooligosaccharides, Its Biosynthesis and Bioactivity. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 183, n. 2, p. 613–635, 2017.

SLAVIN, J. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1417–1435, 2013.

SLAVIN, J.; FEIRTAG, J. Chicory inulin does not increase stool weight or speed up intestinal transit time in healthy male subjects. **Food and Function**, v. 2, n. 1, p. 72–77, 2011.

ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, M.; MAREK, G.; MILNEROWICZ, H. The role of pancreatic polypeptide in pancreatic diseases. **Adv. Clin. Exp. Med**, v. 26, n. 9, p. 1477–1455, 2017.

SOENEN, S. et al. The ageing gastrointestinal tract. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 19, n. 1, p. 12–18, 2016.

SOLNES, L. B.; SHEIKHBAHAEI, S.; ZIESSMAN, H. A. Nuclear Scintigraphy in Practice: Gastrointestinal Motility. n. August, p. 1–7, 2018.

SOUZA, S. et al. Parallel Clinical Trial Assessing the Effect of Fructooligosaccharides in Infants with Constipation. 2018.

STEINERT, R. E. et al. The prebiotic concept and human health: A changing landscape with riboflavin as a novel prebiotic candidate. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 12, p. 1348–1353, 2016.

STEINERT, R. E. et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 1, p. 411–463, 2017.

SZARKA, L. A.; CAMILLERI, M. Methods for measurement of gastric motility. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 296, n. 3, 2009.

TARINI, J.; WOLEVER, T. M. S. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. v. 16, p. 9–16, 2010.

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

TOUGAS, G. et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting. **American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 1, p. 78–86, 2000.

UMAPATHYSIVAM, M. M. et al. Comparative effects of prolonged and intermittent stimulation of the glucagon-like peptide 1 receptor on gastric emptying and glycemia. **Diabetes**, v. 63, n. 2, p. 785–790, 2014.

VAN DOKKUM, W. et al. Effect of nondigestible oligosaccharides on large-bowel functions, blood lipid concentrations and glucose absorption in young healthy male subjects. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 53, n. 1, p. 1–7, 1999.

VAN NIEUWENHOVEN, M. A. et al. The effect of different dosages of guar gum on gastric emptying and small intestinal transit of a consumed semisolid meal. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 87–91, 2001.

VARÓN, A. R.; ZULETA, J. From the physiology of gastric emptying to the understanding of gastroparesis. p. 207–213, 2010.

VASAVID, P. et al. Normal solid gastric emptying values measured by scintigraphy using asian-style meal: A multicenter study in healthy volunteers. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 20, n. 3, p. 371–378, 2014.

VERBEKE, K. A. et al. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. **Nutrition Research Reviews**, v. 28, n. 1, p. 42–66, 2015.

VERSPREET, J. et al. A Critical Look at Prebiotics Within the Dietary Fiber Concept. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 7, n. 1, p. 167–190, 2016.

VON DER OHE, M. R.; CAMILLERI, M. Measurement of Small Bowel and Colonic Transit: Indications and Methods. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 67, n. 12, p. 1169–1179, 1992.

WANDERS, A. J. et al. Pectin is not pectin: A randomized trial on the effect of different physicochemical properties of dietary fiber on appetite and energy intake. **Physiology and Behavior**, v. 128, p. 212–219, 2014.

WANG, Y. T. et al. Regional gastrointestinal transit and pH studied in 215 healthy volunteers using the wireless motility capsule: Influence of age, gender, study country and testing protocol. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 42, n. 6, p. 761–772, 2015.

WASHINGTON, N. et al. Moderation of lactulose-induced diarrhea by psyllium: Effects on motility and fermentation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 2, p. 317–321, 1998.

WELCOME, M. O. Gastrointestinal Motor Function. In: WELCOME, M. O. (Ed.). . **Gastrointestinal Physiology**. [s.l.] Springer International Publishing AG, 2018a. v. 27p. 353–453.

WELCOME, M. O. Gastrointestinal Hormones. In: **Gastrointestinal Physiology**. [s.l.: s.n.]. v. 27p. 455–526.

WILLEMS, M.; QUARTERO, A. O.; NUMANS, M. E. How Useful Is Paracetamol Absorption as a Marker of Gastric Emptying ? **Digestive Diseases and Sciences**, v. 46, n. 10, p. 2256–2262, 2001.

WU, T.; RAYNER, C. K.; HOROWITZ, M. Incretins. **Handbook of experimental pharmacology**, p. 137–171, 2015.

YE, Z. et al. Soluble dietary fiber (Fibersol-2) decreased hunger and increased satiety hormones in humans when ingested with a meal. **Nutrition Research**, v. 35, n. 5, p. 393–400, 2015.

YEONG, C.; CHENG, M.; NG, K. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine : current and future prospects. v. 15, n. 10, p. 845–863, 2014.

YOON, S.-J.; CHU, D.-C.; RAJ JUNEJA, L. Chemical and Physical Properties, Safety and Application of Partially Hydrolyzed Guar Gum as Dietary Fiber. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 42, n. 1, p. 1–7, 2008.

YU, K. et al. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 23, n. 2, p. 210–218, 2014.

ZIA, J. K.; HEITKEMPER, M. M. Upper Gastrointestinal Tract Motility Disorders in Women, Gastroparesis, and Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 45, n. 2, p. 239–251, 2016.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

“Impacto de diferentes fibras dietéticas no tempo de trânsito intestinal de voluntários saudáveis”

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico com a finalidade de determinar o impacto de diferentes tipos de fibras dietéticas no tempo de trânsito intestinal. Para o estudo, necessita-se jejum prévio de 8h. O sr (a) será submetido a uma entrevista inicial. Ainda em jejum será coletado amostra de sangue. Em seguida, receberá um sanduíche composto basicamente por duas fatias de pão, manteiga e omelete marcada com o radiomarcador, acrescido com uma das fibras utilizadas no estudo, acompanhado de um copo d'água realizando a ingestão de todo o conteúdo em um tempo máximo de 10 minutos. As imagens cintilográficas serão realizadas nos tempos 0, 1, 2, 3, 4, 5, e 6 horas após a ingestão do sanduíche. Após a realização das imagens, serão realizadas novamente coletas de amostra de sangue para a dosagem da concentração de hormônios. Todas as imagens serão emitidas e entregues a você ao fim de cada dia do estudo, porém cabe ressaltar que o Serviço de Medicina Nuclear da UFMG armazenará uma cópia de cada imagem por tempo indeterminado sob responsabilidade do coordenador do serviço, estando a sua disposição caso tenha interesse. As imagens são rápidas, durando, aproximadamente, dois minutos/cada. O equipamento é todo aberto, sendo indicado inclusive para pacientes que não toleram ambientes fechados. Um profissional bioquímico estará com você na sala de exame durante todo o procedimento. Será utilizado um elemento radioativo contido na refeição e como qualquer outro procedimento diagnóstico, o emprego de marcadores radioativos para estudos cintilográficos pode apresentar risco, ainda que pequeno, devido ao uso da radiação. **Assim, mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez não poderão participar do estudo.** Por isso, é importante saber se você faz uso de métodos contraceptivos e em que fase do ciclo menstrual se encontra. As cintilografias serão realizadas no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFMG por profissional capacitado e, embora seja necessária a realização de várias imagens ao longo do estudo, a quantidade do radiomarcador utilizado é mínima sem efeitos farmacológicos, não oferecendo riscos à saúde quanto à dose radioativa, sendo este eliminado completamente do organismo. As múltiplas imagens são de extrema importância para comparar o impacto de diferentes fibras no tempo de esvaziamento gástrico e intestinal. A coleta das amostras de sangue será realizada no setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFMG, por profissional capacitado para exercer tal função de forma adequada e segura à sua saúde. Entretanto, há a possibilidade de ocorrer riscos e desconfortos relacionados à coleta venosa, ainda que raros e passageiros, como dor localizada, hematoma, desmaio e infecção. Sabendo dessas possíveis intercorrências, o profissional responsável pela coleta estará capacitado para resolvê-las durante o período em que você estiver participando do estudo, caso necessário. Por meio das amostras de sangue, será determinada a concentração de alguns hormônios relacionados com a saciedade e velocidade de trânsito intestinal, os quais você terá conhecimento ao final do estudo. Além disso, você pode não gostar (sabor, textura, aroma) da refeição teste oferecida e/ou sentir-se constrangido (a) em responder as perguntas realizadas para a coleta de dados. No entanto, é garantido a você desistência em qualquer momento do estudo sem qualquer forma de penalização e/ou prejuízo. Caso ocorra qualquer intercorrência no período do estudo, você será prontamente assistido pela equipe do estudo que tem em sua composição conta com médicos capacitados a tomarem decisões para contornar possíveis intercorrências apresentadas. Você não terá nenhum tipo de gasto para a realização dos testes e será necessário permanecer no local dos exames durante, no mínimo, seis horas. Em cada dia estipulado para realizar os testes. Serão necessários 3 dias com o intervalo de 7 dias entre eles. Todos os registros que o identificam serão mantidos de modo confidencial e sua identidade será conhecida apenas por integrantes do estudo, sendo mantida também

de modo confidencial se o estudo for publicado. Vale lembrar que lhe é assegurado o direito de desistir da participação da pesquisa em qualquer fase. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de publicação em revistas científicas e apresentações em congressos e não serão utilizados para outros fins senão os estritamente relacionados aos objetivos do projeto.

Após ler estas informações, faça ao pesquisador responsável todas as perguntas que desejar. Este profissional estará presente durante todos os exames e, após ter certeza de haver entendido o que lhe foi explicado, dê seu consentimento, se estiver de acordo, assinando no final deste formulário. A não autorização não trará nenhum prejuízo sobre o seu atendimento, em qualquer setor do Hospital das Clínicas da UFMG ou na realização deste exame ou demais exames necessários futuramente.

Em caso de dúvidas sobre questões éticas relacionadas ao projeto, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no telefone (31) 3409-4592, no endereço Avenida Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG.

Eu li e entendi o texto acima, como também a forma como me foi descrito o estudo pelo pesquisador responsável. Este documento possui duas vias, que serão assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

1- Eu, _____ com minha assinatura concordo em participar do estudo descrito acima.

Assinatura do pesquisador responsável/Aluno

____/____/____
Data

2- Eu, por meio deste, confirmo que o paciente deu seu livre consentimento em participar do estudo.

Assinatura do pesquisador responsável/Aluno

____/____/____
Data

APÊNDICE B – Formulário para coleta de dados

FORMULÁRIO PARA PESQUISA DE MESTRADO – “ IMPACTO DE DIFERENTES FIBRAS DIETÉTICAS NO TEMPO DE ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E TRÂNSITO INTESTINAL DE VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS”

Data: ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO

Nome: _____ Idade: _____ Data de Nascimento: ___/___/___

Sexo: (1) HOMEM (2) MULHER

APENAS PARA MULHERES

Gravidez ou Suspeita de Gravidez: (1) SIM (2) NÃO

Nº de filhos: (1) (2) (3) (4) (>4) (NA) Tipo de Parto: (1) NORMAL (2) CESAREA (3) NA

ANAMNESE GERAL

Jejum prévio de 8 horas? (1) SIM (2) NÃO Horário da última refeição: ____:____

Fez uso de Prebiótico ou Probiótico ou Simbiótico nos últimos 15 dias? (1) SIM (2) NÃO

Consumiu bebidas alcoólicas ontem? (1) SIM (2) NÃO

Como você descreveria seu funcionamento intestinal? (1) LENTO (2) REGULAR/NORMAL (3) RÁPIDO

Quantas evacuações em média por semana? _____

Sintomas gastrointestinais presentes nos últimos 15 dias: (1) EMPACHAMENTO (2) FLATULÊNCIA EXCESSIVA (3) DESCONFORTO/DOR ABDOMINAL (4) AZIA (5) VÔMITOS

Doença intestinal ativa? (1) SIM (2) NÃO Qual (is)? _____

Pratica atividade física? (1) SIM (2) NÃO Qual (is) ? _____

Quanto tempo por dia? _____

Tabagista? (1) SIM (2) NÃO (3) EX-TABAGISTA Parou de fumar há quanto tempo? _____

Quantos cigarros ao dia? _____

Medicamentos em uso regular:

ANAMENESE NUTRICIONAL

Alergia alimentar: (1) SIM (2) NÃO **Intolerância alimentar:** (1) SIM (2) NÃO

Onde realiza a maior parte das refeições: _____

Ingestão Hídrica (mL/dia) : _____

Comorbidades: (1) Diabetes (2) Hipertensão (3) Doenças Cardiovasculares (4) Dislipidemias
(5) Anemias (6) Outros _____

História familiar: (1) Diabetes (2) Hipertensão (3) Doenças Cardiovasculares (4) Dislipidemias
(5) Anemias (6) Outros _____

FREQUÊNCIA ALIMENTAR:

Alimento	RARO	EVENTUALMENTE	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE
Frutas					
Alim. Integrais					
Doces					
Óleos Veg.					
Gord. Animais					
Leite e deriv.					
Refrigerantes					
Ovos					
Hortaliças					
Legumes					

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

PARÂMETROS	D1 : ___/___/___	D3 : ___/___/___
Peso Usual (kg)		
Peso Atual (kg)		
Altura (m)		
IMC (kg/m ²)		

RECORDATÓRIO ALIMENTAR HABITUAL

Refeição/Horario	Alimento	Quantidade

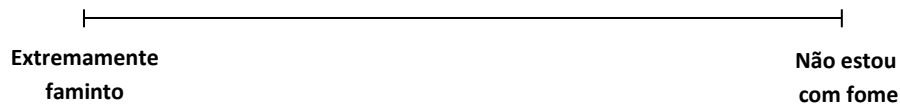
ANEXO A – Escalas visuais analógicas (EVA)

Nome: _____ Data ___/___/_____ Módulo do dia: _____

Momento: (1) Jejum (2) 30 mins (3) 1ª Hora (4) 2ª Hora (5) 3ª Hora (6) 4ª Hora (7) 5ª Hora (8) 6ª Hora

Em cada escala abaixo, marque um ponto na reta que melhor representa sua percepção para cada sensação no momento atual.

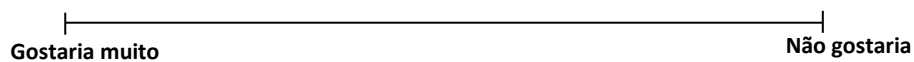
1- Quão com **fome** você se sente agora?



2- Quão **saciado** você se sente agora?

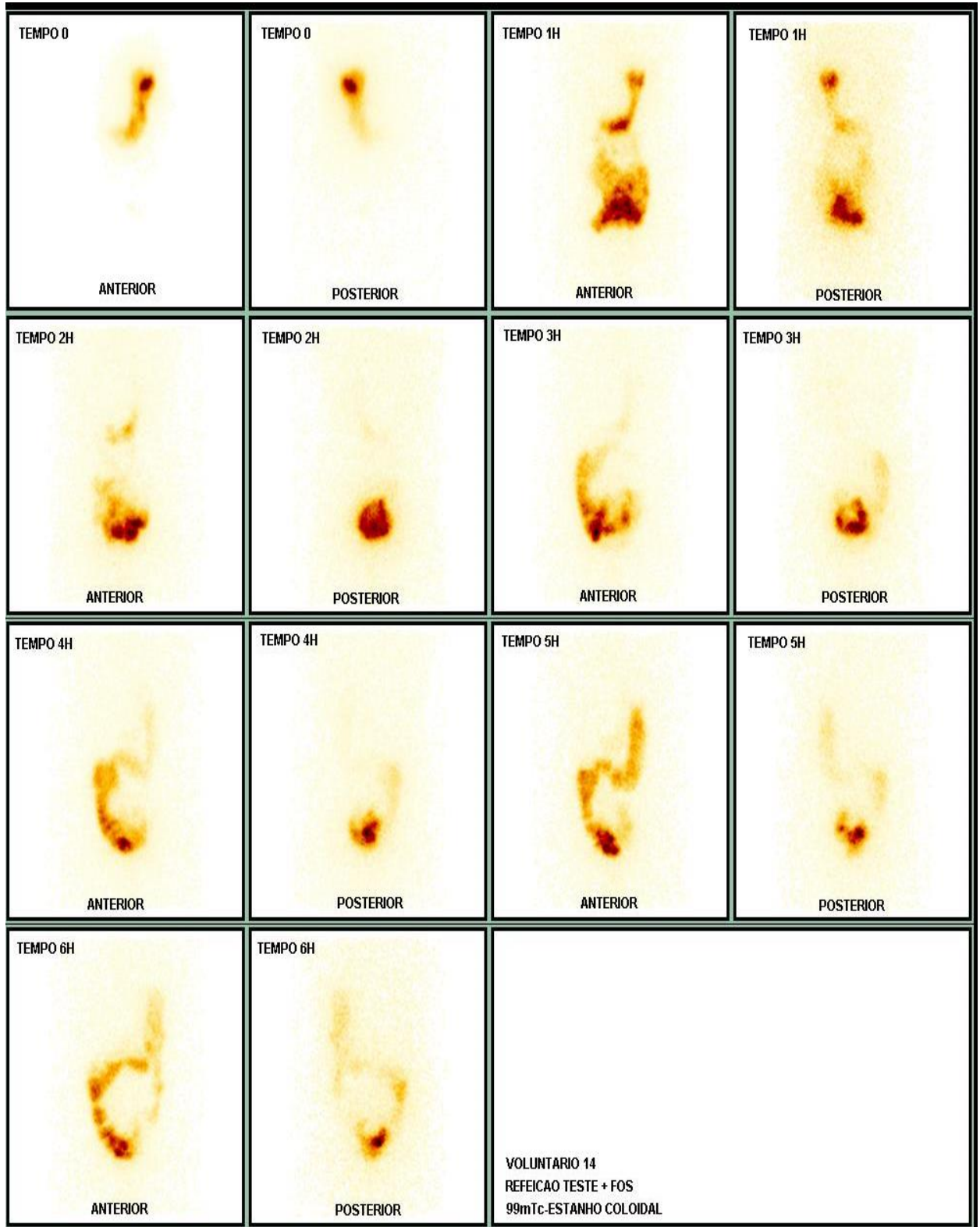


3 – Você gostaria de comer algo mais?

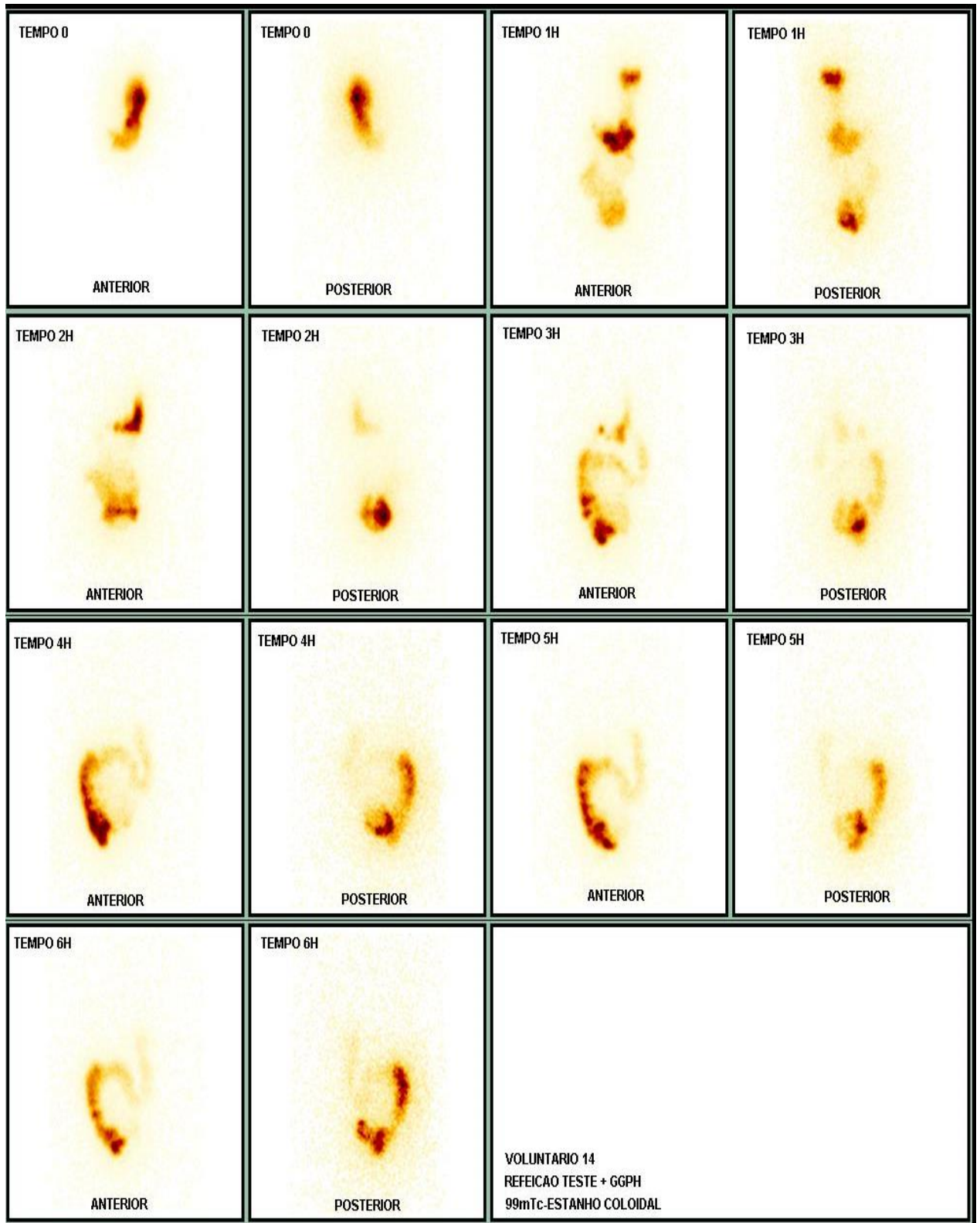


ANEXO B – Distribuição da refeição radiomarcada ao longo do TGI para os diferentes módulos

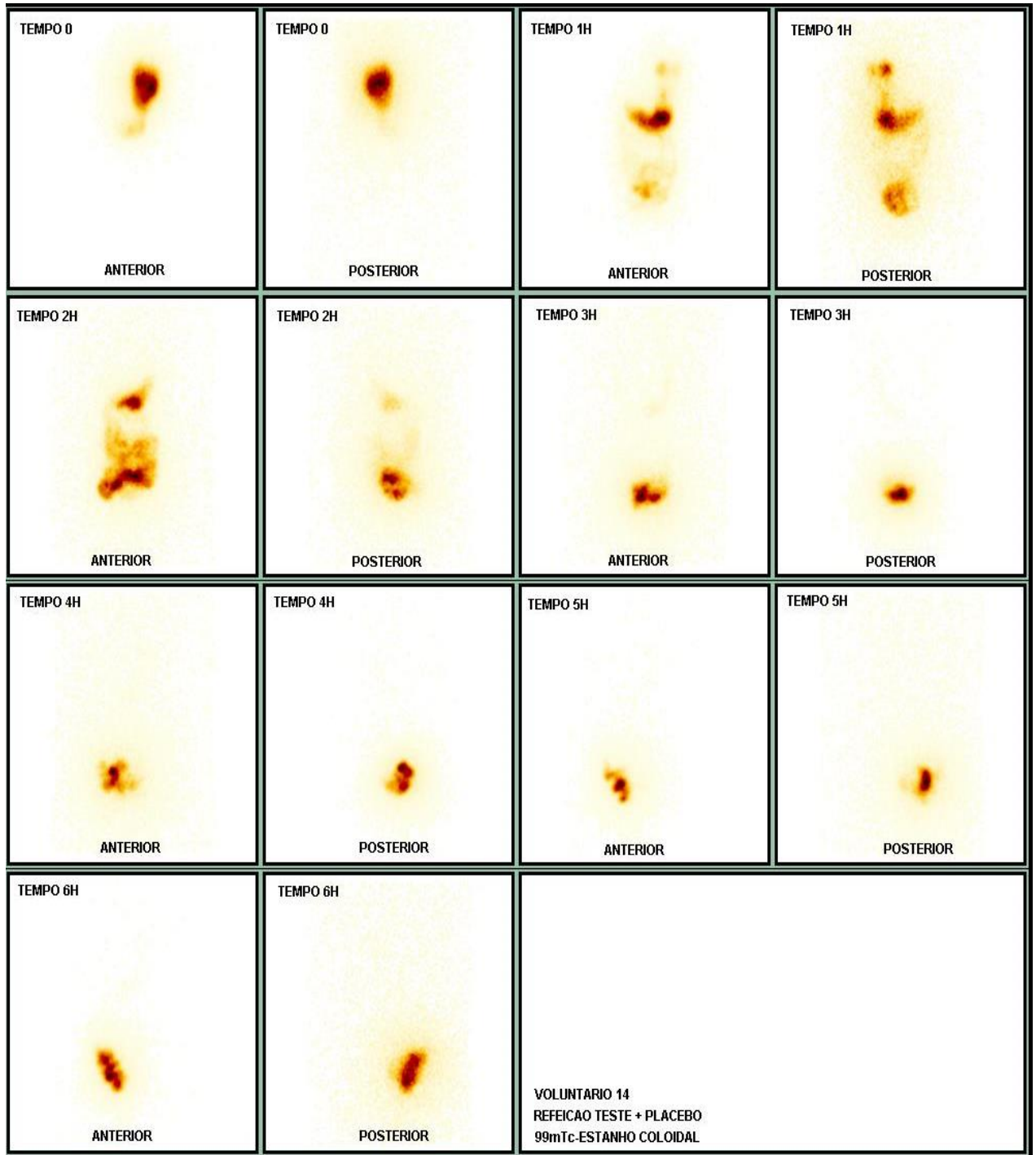
Voluntário 14 - FOS



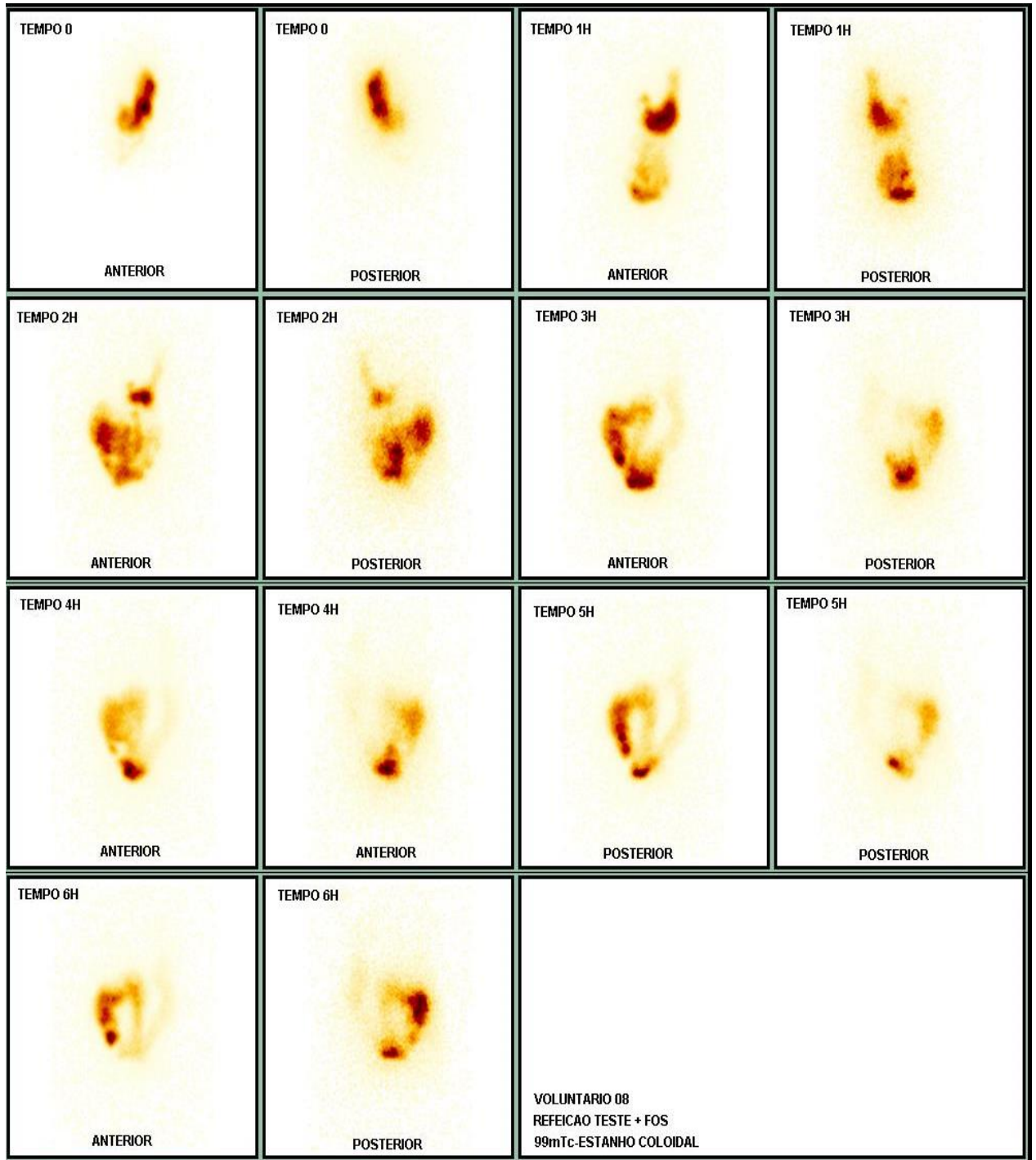
Voluntário 14 – GGPH



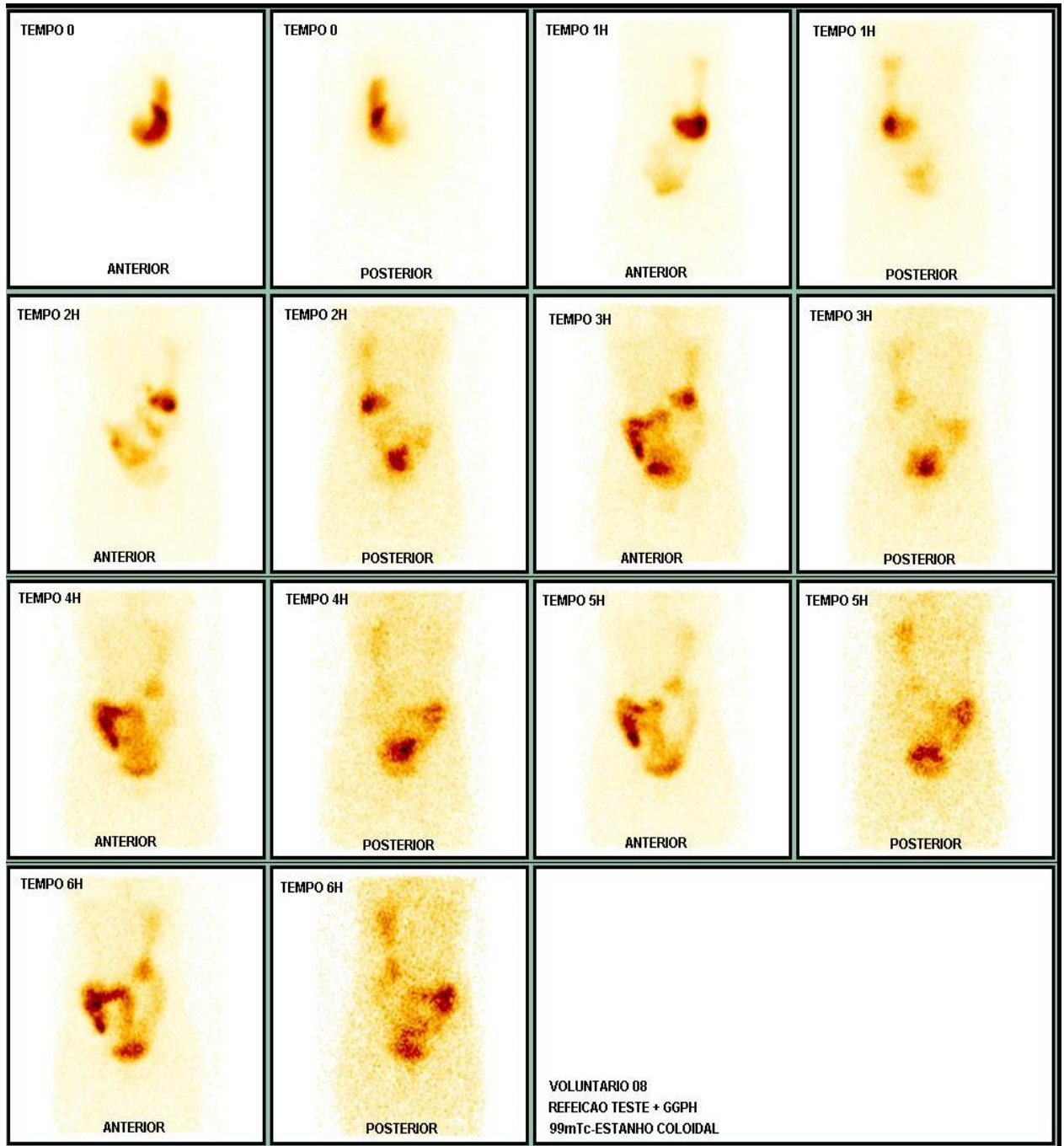
Voluntário 14 – Placebo



Voluntário 08 – FOS



Voluntário 08 – GGPH



Voluntário 08 – Placebo