

U. PORTO



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

NÍVEIS DE ZINCO PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

ZINC STATUS AFTER BARIATRIC SURGERY

Cristiana Maia de Almeida

Mestrado em Nutrição Clínica

Dissertação

Porto 2016

Níveis de zinco pós cirurgia bariátrica

Zinc status after bariatric surgery

Cristiana Maia de Almeida

Trabalho realizado no Centro Hospitalar de São João, EPE

Orientado por: Mestre Cristina Teixeira (Unidade de Nutrição e Dietética,
Centro Hospitalar de São João, EPE)

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Nutrição Clínica apresentada à
Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

2016

Agradecimentos

A todos os que me acompanham diariamente e que fazem parte da minha vida.

Aos meus pais e irmão, por todo o apoio e incentivo.

Às minhas amigas, que afinal são a família que escolhi, que me dão o equilíbrio que preciso.

À minha orientadora, por toda a confiança depositada e pela pessoa que é.

RESUMO

Introdução: Quando as medidas dietéticas/nutricionais e farmacológicas são ineficazes no tratamento de casos mais severos de obesidade surge a possibilidade de recorrer à cirurgia bariátrica. Esta abordagem promete sucesso na perda ponderal a longo prazo, estando associada a uma marcada redução ou mesmo remissão de comorbidades, bem como a uma melhoria na qualidade de vida. Apesar do sucesso do tratamento cirúrgico da obesidade, a existência de défices nutricionais está entre as complicações pós-operatórias mais comuns. Nos últimos anos têm sido conduzidos diversos estudos sobre défices nutricionais pós cirurgia bariátrica. O zinco, segundo oligoelemento mais abundante no organismo, tem um papel central no crescimento e diferenciação celular, o que explica o efeito marcado do seu défice em em tecidos com rápido *turnover* celular. O organismo humano não tem reserva de zinco; Assim, a principal forma de manutenção da sua homeostasia é o equilíbrio entre absorção e excreção no trato gastrointestinal. Indivíduos obesos parecem ter concentrações de zinco mais baixas do que grupos controlo e, após a cirurgia, são vários os fatores que contribuem para ainda maiores défices deste oligoelemento. **Objetivos:** Estudar os níveis de zinco e sua relação com outros fatores numa população submetida a cirurgia bariátrica. **Metodologia:** Neste estudo retrospectivo foram incluídos 214 indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, seguidos em consulta durante 36 meses. **Resultados:** Verifica-se a existência de défices de zinco em doentes submetidos às duas intervenções cirúrgicas estudadas, ao longo dos 36 meses, sendo o valor médio de zinco sérico inferior nos doentes submetidos a BGYR. Não existe associação entre zinco e sexo, idade, presença de DM ou défice de ferro. Parece não haver cumprimento relativo à recomendação do uso regular de suplementação multivitamínico nos meses que sucedem a cirurgia.

Palavras-chave

Obesidade; cirurgia bariátrica; zinco; suplementação; déficit.

ABSTRACT

Background: When dietary/nutritional and pharmacological measures are ineffective in treating more severe case of obesity, arises the possibility of resorting to bariatric surgery. This approach promises success in the long term weight loss and is associated with a marked reduction or remission of comorbidities as well as an improvement in quality of life. Despite the success of surgical treatment of obesity, the existence of nutritional deficits is among the most common postoperative complications. In recent years several studies have been conducted on post bariatric surgery nutritional deficits. Zinc is the second most abundant trace element in the body and plays a central role in cell growth and differentiation, which explains the marked effect of its deficit in tissues with rapid cell turnover. The human body does not have zinc functional reserves; Thus, the main way of maintaining homeostasis is the balance between absorption and excretion in the gastrointestinal tract. Obese individuals appear to have lower zinc concentrations than control groups and, after surgery, there are several factors that contribute to even greater deficit of this trace element. **Aim:** To study zinc levels and its relationship with other factors in a population undergoing bariatric surgery. **Methodology:** This retrospective study included 214 patients who underwent bariatric surgery and where followed up for 36 months. **Results:** There is zinc deficiency in patients after bariatric surgery during the 36 months follow up. The mean value of zinc is lower in patients with RYGBP. There is no association between zinc and sex, age, diabetes or iron deficiency. It seems that patients do not follow the recommendation of regular use of vitamin/mineral supplement after bariatric surgery.

Keywords

Obesity; bariatric surgery; zinc; supplementation; deficiency.

Índice

Agradecimentos.....	iv
RESUMO.....	vi
Palavras-chave.....	viii
ABSTRACT.....	viii
Keywords.....	x
Lista de tabelas.....	xiii
Lista de gráficos.....	xiii
Lista de anexos.....	xiii
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGIA.....	9
Amostra.....	9
Análise estatística.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
Anexo 1 – Pareceres da Comissão de Ética para a Saúde e Conselho de Administração do CHSJ/FMUP.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

Lista de abreviaturas

CHSJ – Centro Hospitalar de São João

BGYR – *Bypass* gástrico em Y-de-Roux

SG – *Sleeve* gástrico

DM – Diabetes *mellitus*

CAMTCO – Consulta de avaliação multidisciplinar para tratamento cirúrgico da obesidade

IMC – Índice de Massa Corporal

Lista de tabelas

Tabela 1. Número de doentes submetidos a cada cirurgia de acordo com o sexo

Tabela 2. Número de doentes em cada variável nos diferentes momentos avaliados.

Tabela 3. Evolução do IMC entre homens e mulheres

Tabela 4. Níveis de zinco e tipo de cirurgia

Tabela 5. Percentagem de doentes com nível de zinco deficitário, normal e em excesso

Tabela 6. Percentagem de doentes com nível de ferro deficitário, normal e em excesso

Tabela 7. Percentagem de doentes com défice de zinco e ferro em simultâneo

Tabela 8. Percentagem de doentes com défice de zinco por tipo de cirurgia

Tabela 9. Doseamento de zinco em grávidas que frequentaram a CAMTCO

Tabela 10. Percentagem de doentes com toma regular do multivitamínico

Lista de gráficos

Gráfico 1. Evolução do IMC durante 36 meses

Lista de anexos

Anexo 1. Pareceres da Comissão de Ética para a Saúde e Conselho de Administração do CHSJ/FMUP

INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade está a aumentar drasticamente[1], estimando-se que cerca de 20-35% da população mundial padeça desta condição[2, 3]. Em Portugal, no ano de 2014, contabilizaram-se 4.5 milhões de indivíduos com excesso de peso, dos quais 1 milhão foi classificado como sendo obeso[4]. Sabe-se que a obesidade tem uma relação estreita com as principais causas de morte nos países desenvolvidos, incluindo doença coronária, acidente vascular cerebral, Diabetes *mellitus* (DM) e alguns tipos de cancro[3]. Quando as medidas dietéticas/nutricionais e farmacológicas são ineficazes no tratamento de casos mais severos de obesidade surge a possibilidade de recorrer à cirurgia bariátrica. Esta abordagem promete sucesso na perda ponderal a longo prazo, estando associada a uma marcada redução ou mesmo remissão de comorbilidades[5-7], bem como a uma melhoria na qualidade de vida[8-10] e, no nosso país, tem critérios de inclusão definidos pela Direção Geral de Saúde (Orientação n.º 028/2012)[11].

A cirurgia bariátrica foi desenvolvida nos anos 60 e 70 do século XX[12, 13] mas a sua popularidade começou a aumentar apenas nos anos 90 devido ao crescente número de casos de obesidade severa[14, 15], ao aumento na segurança dos procedimentos[16] e à criação de linhas de orientação específicas[17]. A técnica mais usada é o *Bypass* gástrico em Y-de-Roux (BGYR), um procedimento considerado misto por ser restritivo e mal absorptivo[18], com confeção de uma bolsa gástrica de 30 a 50ml [19] e de uma ansa alimentar de comprimento variável[20] – cerca de 70cm no Centro Hospitalar de São João (CHSJ) – seguida do *Sleeve* gástrico (SG), que envolve

apenas uma resseção gástrica longitudinal, deixando a capacidade gástrica remanescente de cerca de 100ml.

Apesar do sucesso do tratamento cirúrgico da obesidade, a existência de défices nutricionais está entre as complicações pós-operatórias mais comuns[21]. A maioria dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica é do sexo feminino, e uma grande parte está em idade fértil[22]. Os adolescentes submetidos a este tipo de cirurgia são também um grupo populacional com risco elevado de desenvolver défices nutricionais importantes[23]. Assim, é crucial a manutenção de um bom estado nutricional e a prevenção de défices em micronutrientes, tanto no pós-operatório imediato como no tardio.

O doente submetido a cirurgia bariátrica está em risco de sofrer de um ou vários défices nutricionais. Fatores de risco incluem défices já existentes antes da cirurgia, por exemplo de vitamina D e ferro; diminuição da ingestão alimentar por saciedade precoce, intolerância alimentar e vômitos; suplementação inadequada, quer por fraca adesão, quer por dose insuficiente; mal-absorção; acompanhamento pouco regular pelos profissionais de saúde, falta de monitorização e dificuldade em reconhecer sintomas de carência[23].

Nos últimos anos têm sido conduzidos diversos estudos sobre défices nutricionais pós cirurgia bariátrica. Para alguns nutrientes (ex: ferro, vitamina B12, vitamina D) já se verifica uma monitorização regular e, aparentemente, adequada. No entanto, nutrientes como o zinco e o cobre ainda não captaram a atenção por parte dos profissionais de saúde da mesma forma[24, 25]. Não sendo detetadas, podem ter consequências nefastas no organismo, tais como enfraquecimento e queda capilar, baixa imunidade, anemia e defeitos na função neuro-muscular[23].

Apesar de ainda não existir um grande número de estudos prospetivos, os efeitos prejudiciais da restrição energética e da mal-absorção após a cirurgia bariátrica começam a ser claros. No entanto, estes estudos focaram-se na desnutrição proteica[26, 27] e nos défices de ferro, vitaminas do complexo B, vitaminas lipossolúveis e cálcio[28-30], sendo que ainda poucos estudos se debruçaram no défice de zinco.

O papel essencial do zinco em humanos foi estabelecido em 1963[31] tendo sido primeiramente associada ao crescimento de *Aspergillus niger* em 1869[32] e de plantas em 1926. Os primeiros casos de défices severos relatados foram relativos a doentes sob nutrição parentérica total sem aditivação de zinco, doentes com acrodermatite enteropática, situações de consumo excessivo de bebidas alcoólicas e após tratamento com penicilamina na doença de Wilson[33]. As manifestações clínicas relacionadas com a carência de zinco, relatadas pós cirurgia bariátrica, incluem queda capilar, atraso na cicatrização, infeções, alterações no paladar, diarreia, dermatite e distúrbios emocionais[23, 34-36].

O zinco é o segundo oligoelemento mais abundante no organismo, com uma reserva de 2 a 3g, precedido apenas pelo ferro (3,5 a 4g)[37], dos quais 50-60% (~1,53g) são encontrados no músculo esquelético, 25-30% (~0,77g) no osso e 4-6% na pele. Estima-se que 95% do zinco orgânico seja intracelular. A sua concentração plasmática normal é de 70-100ug/dl[38] e, apesar de representar apenas 0,1% do conteúdo corporal, é a fonte primária deste elemento para todas as células, apresentando uma dinâmica rápida e sob controlo homeostático preciso[39]. O zinco é essencial para mais de 300 reações enzimáticas[40] e é tao ubíquo no metabolismo celular que até oscilações ligeiras podem ter efeitos biológicos relevantes. Este papel central

no crescimento e diferenciação celular explica o efeito marcado da deficiência em zinco em tecidos com rápido *turnover* celular tais como pele, cabelo, trato gastrointestinal e sistema imunitário[22]. Assume-se que, funcionalmente, o organismo humano não tem reserva de zinco, dependendo do seu fornecimento regular, mesmo existindo uma pequena e lábil reserva hepática[37]. Assim, a principal forma de manutenção da homeostasia de zinco é o equilíbrio entre absorção e excreção no trato gastrointestinal[41].

A relação existente entre ferro e zinco é demonstrada de diversas formas. Ball *et al.* encontraram uma correlação positiva significativa ($r=0.83$, $p<0,001$) entre ingestão de ferro e zinco[42]. Existem ainda evidências de que o ferro interfere na absorção de zinco[43-46], mas não o contrário[45, 47]. Outros estudos apoiam a necessidade de suplementação simultânea de ferro e zinco, com especial atenção às interações descritas[43], uma vez que um indivíduo com baixa reserva de ferro poderá ser mais suscetível aos efeitos adversos da suplementação de zinco[47]. O zinco interfere ainda com a absorção de cobre, existindo já a recomendação de suplementar 1mg de cobre por cada 8-15mg de zinco[48].

A dose diária recomendada de zinco é de 8 mg/d para mulheres e 11 mg/d para homens, sendo este último valor igual para mulheres grávidas e aumentado para 12 mg/d para aleitantes[49]. Num indivíduo saudável, apenas 35% do zinco ingerido é absorvido (valor que aumenta para a ordem dos 60% em jejum[50]), sendo que a sua biodisponibilidade é afetada não só pela concentração mas também por outros compostos na matriz alimentar[51], sendo prejudicada na presença de fitatos e beneficiada na presença de proteína. A carne vermelha é a fonte alimentar de zinco mais importante, fornecendo cerca de 50% do zinco dietético na maior parte dos indivíduos[41].

Outros alimentos ricos em zinco são o marisco, o fígado e os cereais integrais. No entanto, considera-se que nas fontes vegetais a biodisponibilidade é menor pela presença de fitatos, que se ligam ao zinco formando complexos insolúveis e, portanto, diminuindo a sua absorção[51, 52]. As dietas vegetarianas são um fator de risco para o desenvolvimento de défices de zinco.

As doses necessárias para suprir as necessidades de zinco quando se verifica um défice na ingestão e/ou absorção não são conhecidas. Em situações normais, a concentração plasmática de zinco cai abruptamente quando a ingestão é <2-3mg/d e aumenta continuamente com valores superiores a estes, atingindo um *plateau* quando a ingestão ronda as 25-30mg/d, sendo este valor semelhante para zinco sob a forma de suplemento (20mg/d)[53]. Apenas doses farmacológicas (100-300mg/d) podem ter efeito tóxico[54].

Indivíduos obesos parecem ter concentrações de zinco mais baixas do que grupos controlo[55, 56], também devido à inflamação relacionada com a obesidade[55, 57]. Após a cirurgia, são vários os fatores que contribuem para ainda maiores défices deste oligoelemento. Estes incluem a má absorção causada pelo *bypass* do duodeno e jejuno proximal, local preferencial de absorção de zinco, intolerância a alimentos ricos em zinco (principalmente carnes vermelhas) e produção gástrica reduzida de ácido clorídrico, essencial para a biodisponibilidade e absorção deste mineral[58]. Um estudo feito em ratos demonstrou que, em situação de carência de zinco, e quando existe comprometimento do intestino delgado, pode existir absorção deste mineral a nível do cólon e cego, através de transportadores específicos[59]. Foi sugerida uma suplementação padrão de 40-60mg/d de zinco após BGYR[60].

OBJETIVOS

- i. Analisar e comparar os níveis de zinco no pós-operatório imediato e tardio;
- ii. Averiguar a existência de déficit de zinco anterior à cirurgia;
- iii. Comparar níveis de zinco na presença vs DM;
- iv. Comparar níveis de zinco entre os dois tipos de cirurgia;
- v. Avaliar a possível relação entre nível de zinco e variáveis demográficas;
- vi. Avaliar a possível relação entre níveis de zinco e outros dados analíticos (ferro), e antropométricos (IMC e %PP);
- vii. Avaliar o grau de cumprimento do uso de suplementação multivitamínica-mineral nos diferentes momentos pós cirurgia.

METODOLOGIA

Amostra

Foi avaliada retrospectivamente uma amostra de doentes que frequentaram a consulta de avaliação multidisciplinar para o tratamento cirúrgico da obesidade (CAMTCO) do CHSJ. Foram incluídos no estudo os doentes operados no ano de 2012 e seguidos na CAMTCO até ao final do ano de 2015, com periodicidade semestral.

A metodologia de consulta de processos clínicos dependeu da disponibilidade do valor de zinco, sendo que apenas quando existia esse valor em cada momento a avaliar se procedia à recolha dos restantes dados. Da consulta dos processos clínicos foi obtida a seguinte informação:

- Dados antropométricos: peso, altura, percentagem de peso perdido, Índice de Massa Corporal (IMC)
- Dados analíticos: doseamento de ferro e zinco
- Dados sociodemográficos: sexo, idade
- Outros dados: presença ou remissão de DM, uso de suplementação multivitamínica, data e tipo de cirurgia

Os valores de referência considerados para os dados bioquímicos foram os utilizados pelo CHSJ, sendo para o zinco o intervalo compreendido entre 70 e 120 µg/dl e para o ferro o intervalo de 49 a 151 µg/dl.

O estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do CHSJ/FMUP (Faculdade de Medicina da Universidade do Porto).

Análise estatística

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso ao programa SPSS versão 22.0.0.0 para Windows e ao Microsoft Office 2016.

Na análise descritiva foram calculadas médias, mínimos, máximos e desvios-padrão (dp) das variáveis contínuas e as frequências das variáveis nominais e ordinais. A normalidade das distribuições das variáveis contínuas foi avaliada através do coeficiente de simetria e de achatamento. Todas as variáveis, com exceção da variável peso, apresentam distribuição próxima da Normal.

Para estudar amostras emparelhadas, aplicou-se o teste t de Student para comparar médias, teste de Wilcoxon para comparar ordens médias, Qui-quadrado para a independência de duas variáveis nominais, t de Student para comparar as médias de duas amostras independentes e correlações de Pearson e Spearman para avaliar o grau de associação.

Considerou-se o nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

Da amostra inicial constavam 251 doentes. Desses, verificou-se que em 37 (14,7%) nunca foi doseado o nível de zinco durante os 3 anos de seguimento na CAMTCO. Assim, os dados destinados a análises foram de uma amostra de 214 indivíduos.

A amostra é constituída por 182 mulheres (85%) e 32 homens (15%), com idades compreendidas entre 20 e 65 anos, sendo a média de idades de 42 ± 10 anos.

A intervenção cirúrgica mais frequente foi o BGYR, com 169 casos (79%), tendo o SG sido realizado em 45 indivíduos (21%). Não se realizou nenhuma cirurgia de colocação de banda gástrica ajustável.

O IMC inicial médio foi de $45,0 \pm 5,6$ kg/m², sendo o mínimo 34,5 kg/m² e o máximo 64,5 kg/m². Já aos 36 meses, o IMC médio foi de $30,6 \pm 5,3$ kg/m² com valores mínimo e máximo de 22,1 kg/m² e 50,3 kg/m², respetivamente.

Aproximadamente 31% dos indivíduos (n=66) apresentavam critérios de DM antes da intervenção cirúrgica. Aos 36 meses, apenas 5 destes indivíduos (2.3%) mantiveram esse diagnóstico. A maioria dos doentes (63,6%) apresentou remissão da DM nos primeiros 6 meses após a cirurgia.

		Tipo	
		BGYR	SG
Sexo	Feminino	147	35
	Masculino	22	10

Tabela 1. Número de doentes submetidos a cada cirurgia de acordo com o sexo

Devido à metodologia de recolha de dados escolhida, não foi possível ter dados disponíveis para análise em todos os momentos.

	IMC	Zinco	Ferro
Pré operatório	214	17	11
6º mês	144	148	148
12º mês	147	148	147
18º mês	121	130	130
24º mês	97	108	108
30º mês	82	92	90
36º mês	109	109	109

Tabela 2. Número de doentes em cada variável nos diferentes momentos avaliados

Relativamente à evolução do IMC nos diferentes sexos, observam-se diferenças com significado estatístico aos 12, 18 e 24 meses, sendo o IMC médio dos homens significativamente superior ao das mulheres.

	Sexo	n	Média	dp	p
Inicial	Masculino	32	45,9	6,3	0,335
	Feminino	182	44,8	5,5	
6º mês	Masculino	19	32,8	3,9	0,801
	Feminino	125	33,0	4,5	
12º mês	Masculino	19	33,2	5,5	0,041
	Feminino	128	30,7	4,9	
18º mês	Masculino	12	33,5	6,5	0,033
	Feminino	109	30,0	5,0	
24º mês	Masculino	6	34,6	6,8	0,020
	Feminino	91	29,9	4,6	
30º mês	Masculino	7	33,5	8,0	0,080
	Feminino	75	30,0	4,6	
36º mês	Masculino	10	33,0	7,2	0,140
	Feminino	98	30,4	5,1	

Tabela 3. Evolução do IMC entre homens e mulheres

Já quando comparamos a evolução do IMC entre os dois tipos de cirurgia, verificamos que existem diferenças com significado estatístico a partir do 12º mês, sendo o IMC médio de doentes submetidos a BGYR significativamente inferior ao dos submetidos a SG. Em média, aos 36 meses, os doentes submetidos a SG atingiram perdas ponderais de $24,1 \pm 8,0\%$ enquanto que no BGYR essa diminuição foi de $32,6 \pm 8,1\%$.

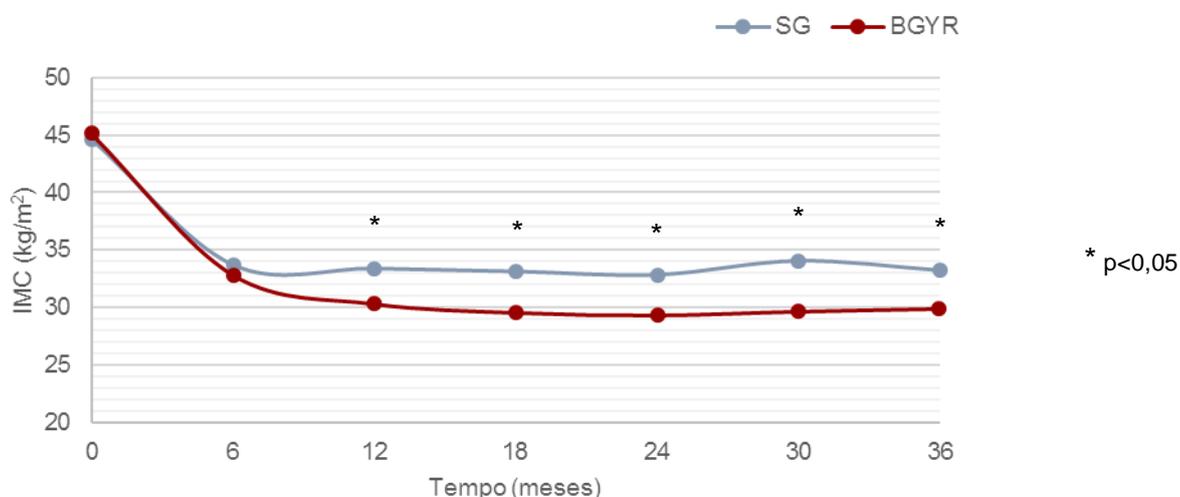


Gráfico 1. Evolução do IMC durante 36 meses

Verificou-se não existir nenhuma correlação com significado estatístico entre zinco e sexo, bem como entre zinco e idade. O mesmo foi observado em relação à presença de DM, não existindo diferenças nos níveis de zinco nos diferentes períodos entre doentes diabéticos e não diabéticos, não se verificando também relação entre diagnóstico inicial de DM e défices de zinco posteriores.

Em relação às diferentes abordagens cirúrgicas, verificou-se existirem diferenças entre o tipo de cirurgia e o valor de zinco aos 12, 18, 24 e 36 meses pós cirurgia. O nível de zinco médio é significativamente superior no grupo de doentes submetidos a SG quando comparados com os doentes submetidos a

BGYR. Dos 17 doentes com doseamento de zinco anterior à cirurgia, 11 apresentaram défices, com valores entre 42 e 68 µg/dl.

	Tipo	n	Mínimo	Máximo	Média	dp	p
Inicial	-	17	42	106	71,3	17,1	-
6º mês	SG	21	53	99	74,4	13,7	0,559
	BGYR	127	35	141	72,7	12,2	
12º mês	SG	35	48	108	81,2	12,3	0,005
	BGYR	115	50	109	74,6	11,1	
18º mês	SG	28	62	108	82,6	11,8	0,006
	BGYR	102	50	113	75,4	12,1	
24º mês	SG	25	60	114	87,4	14,8	0,013
	BGYR	83	49	111	79,7	12,9	
30º mês	SG	17	64	108	82,8	13,2	0,052
	BGYR	75	50	106	75,9	13,2	
36º mês	SG	24	53	108	79,1	13,3	0,001
	BGYR	85	44	99	70,1	11,1	

Tabela 4. Níveis de zinco e tipo de cirurgia

Verificou-se que, nesta amostra, o valor percentual de doentes com défice de zinco é superior aos que apresentam défice de ferro. A existência do défice em ambos os minerais em simultâneo é menos frequente.

	n	Zinco		
		<70	70-120	>120
Inicial	17	11 (64,7%)	6 (35,3%)	-
6º mês	148	58 (39,2%)	89 (60,1%)	1 (0,7%)
12º mês	148	41 (27,7%)	107 (72,3%)	-
18º mês	130	29 (22,3%)	101 (77,7%)	-
24º mês	108	23 (21,3%)	85 (78,7%)	-
30º mês	92	31 (33,7%)	61 (66,3%)	-
36º mês	109	51 (46,8%)	58 (53,2%)	-

Tabela 5. Percentagem de doentes com nível de zinco deficitário, normal e em excesso

	Ferro			
	n	<49	49-151	>151
Inicial	11	3 (27,3%)	8 (72,7%)	-
6º mês	148	20 (13,5%)	125 (84,5%)	3 (2,0%)
12º mês	147	22 (15,0%)	120 (81,6%)	5 (3,4%)
18º mês	130	20 (15,4%)	104 (80,0%)	6 (4,6%)
24º mês	108	20 (18,5%)	82 (75,9%)	6 (5,6%)
30º mês	90	27 (30,0%)	60 (66,7%)	3 (3,3%)
36º mês	109	25 (22,9%)	79 (72,5%)	5 (4,6%)

Tabela 6. Percentagem de doentes com nível de ferro deficitário, normal e em excesso

Inicial	6º mês	12º mês	18º mês	24º mês	30º mês	36º mês
2 (18,2%)	8 (5,4%)	7 (4,8%)	8 (6,2%)	6 (5,6%)	14 (15,6%)	15 (13,8%)

Tabela 7. Percentagem de doentes com défice de zinco e ferro em simultâneo

Verificou-se não existirem diferenças com significado estatístico nos valores médios de zinco em doentes com e sem défice de ferro, em todos os momentos avaliados. Dos doentes com défice de ferro, entre entre 30 a 60% apresentavam défice de zinco, nos diferentes momentos estudados.

Avaliando a prevalência do défice de zinco por diferente tipo de cirurgia, verificamos que no caso do BGYR esta é superior. Aos 6 meses existe uma percentagem considerável de doentes com défice neste oligoelemento, que decresce com o decorrer do tempo. No entanto, em ambos os grupos de doentes, existe um aumento do défice ao 36º mês.

n	SG	Mês	BGYR	n
21	9 (42,9%)	6	49 (38,6%)	127
33	5 (15,2%)	12	36 (31,3%)	115
28	2 (7,1%)	18	27 (26,5%)	102
25	3 (12,0%)	24	20 (24,1%)	83
17	2 (11,8%)	30	29 (38,7%)	75
24	6 (25,0%)	36	45 (52,9%)	85

Tabela 8. Percentagem de doentes com défice de zinco por tipo de cirurgia

Ao longo dos 36 meses de seguimento na CAMTCO, seis doentes tiveram doseamento de zinco durante a gravidez. Em todas essas doentes tinha sido realizado BGYR. Apenas uma das doentes apresentava valores normais de zinco (73 µg/dl), sendo que nas restantes os valores oscilaram entre 44 e 69 µg/dl.

	Semanas de gestação	Mês pós-cirurgia	Zinco
A	25	24	65
B	23	30	50
	40	36	44
C	12	30	53
D	18	18	61
E	14	12	64

Tabela 9. Doseamento de zinco em grávidas que frequentaram a CAMTCO

De forma a avaliar a adesão à toma regular do suplemento multivitamínico recomendado procedeu-se à consulta dessa mesma informação no processo clínico. A percentagem de doentes que refere tomar o multivitamínico regularmente diminui ao longo do tempo e verifica-se que no primeiro ano de

seguimento, onde ocorre a maior perda ponderal, nem todos os doentes seguem a forte recomendação relativa à toma de suplementação, que deveria ser indispensável. Não foram recolhidos dados relativos ao uso de suplementação de nutrientes em específico, nomeadamente de zinco ou ferro. A ausência de informação relativa ao uso do multivitamínico é grande.

	Meses					
	6	12	18	24	30	36
Sim	53,7%	50,5%	40,7%	31,3%	25,2%	35,1%
Não	1,9%	7,5%	5,6%	1,9%	4,7%	5,1%
Sem informação	44,4%	42,1%	53,7%	66,8%	70,1%	59,8%

Tabela 10. Percentagem de doentes com toma regular do multivitamínico

DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto da cirurgia bariátrica na perda ponderal e na melhoria, ou remissão, das comorbilidades associadas à obesidade está bem documentado[5, 7]. O sucesso desta abordagem passa pela restrição da ingestão alimentar, alteração da sensação de fome e saciedade, e indução de má absorção. Na realidade, está descrito um impacto metabólico positivo do BGYR logo nos primeiros dias após a cirurgia, nomeadamente na melhoria da insulinoresistência[61].

Os resultados na redução ponderal encontrados neste estudo são semelhantes ao descrito na literatura. Verificou-se uma diminuição global de IMC de $45,0 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ para $30,2 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ aos 24 meses, semelhante à diminuição de $46,2 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$ para $31,2 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ encontrada por Sallé *et al.* também aos 24 meses[22]. Uma limitação deste estudo foi o facto de não dispor de dados para avaliação da composição corporal dos 214 doentes e, por esse motivo, ter avaliado apenas a evolução do IMC e percentagem de peso perdido. O mesmo autor verificou que a partir dos 6 meses após a cirurgia o valor de zinco não se correlacionava com nenhuma medida antropométrica[22].

Papamargaritis *et al.*[62] estudaram os níveis de zinco, cobre e selénio numa população de doentes submetidos a cirurgia bariátrica (banda gástrica 22,7%, SG 20,1%, BGYR 57,3%; n=437, sem dados analíticos disponíveis em todos os momentos) e verificaram que, para os três oligoelementos, existia défice anterior à cirurgia e que este aumentava posteriormente – no caso do zinco existia um défice anterior à cirurgia em 7% dos indivíduos e após as intervenções este valor aumentava para até 15%, sem alteração significativa na concentração mediana (p=0,39). Neste estudo, os indivíduos também foram

aconselhados a seguir o esquema de suplementação diariamente. O multivitamínico utilizado tinha na sua composição 15 mg de zinco.

Ao contrário do reportado por Kelkitli *et al.*[63], no presente estudo não foram encontradas diferenças com significado estatístico entre o valor médio de zinco em doentes com e sem déficit de ferro. Estes autores referem que o zinco, como cofator de diversas enzimas, tem um papel importante no metabolismo do ferro[64] e que, portanto, o seu déficit estaria associado a anemia ferropriva. Nesse estudo, em que participaram 43 indivíduos de cada grupo (doentes com anemia ferropriva vs grupo controlo), com média de idades semelhante à observada no presente trabalho, verificou-se que no grupo controlo os níveis médios de zinco eram significativamente superiores aos do grupo com déficit de ferro ($256,92 \pm 88,54 \mu\text{g/dl}$ vs $103,51 \pm 34,64 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,001$) e que a presença de níveis inferiores a $99 \mu\text{g/dl}$ de zinco estaria relacionada a maior intensidade de sintomas relacionadas com anemia. É ainda referido que 59,5% dos doentes com anemia apresentaram déficit de zinco, sendo que no nosso estudo também se verificou que, dos doentes com déficit de ferro, ao 36º mês, 60% apresentavam déficit de zinco. Estes autores não referiram qual o intervalo de referência considerado normal para o nível sérico de zinco nem fazem caracterização antropométrica dos indivíduos que compõem a amostra. Neste estudo é sugerido que deverá ser considerada a avaliação do nível sérico de zinco em doentes com anemia e, se necessário, proceder à suplementação do mesmo.

Um dos objetivos principais deste trabalho era avaliar o grau de cumprimento dos doentes relativamente ao uso diário de suplementação multivitamínica. No entanto, percebeu-se que essa informação nem sempre constava do processo clínico do doente.

O suplemento geralmente recomendado contém 5 mg de zinco, que corresponde a 50% da dose diária recomendada. No entanto, pela consulta do processo clínico, verificou-se que por vezes o multivitamínico utilizado varia. Um dos também bastante utilizados tem apenas 1,2mg de sulfato de zinco na sua composição. Nenhum destes suplementos é destinado para responder às necessidades específicas do doente submetido a cirurgia bariátrica. Mais recentemente já se assiste à criação de suplementos específicos para esta população, com composição distinta. De momento já existe um produto que apresenta 7,5mg de zinco e 9,35 mg de óxido de zinco na sua composição. Um estudo coorte prospetivo[65] demonstrou que o uso de um suplemento otimizado diminuiu a prevalência de défices numa amostra de indivíduos submetidos a BGYR ao fim de 3 anos, quando comparados com um grupo controlo que utilizou suplementação *standard*. Observaram-se diferenças com significado estatístico para anemia (16% vs 3%, $p=0,021$) défices de ferritina (14% vs 3%, $p=0,043$), vitamina B12 (15 vs 5 doentes, $p=0,001$) e zinco (8% vs 0%, $p=0,033$). Este suplemento tem na sua composição 22,5 mg de zinco, correspondente a 225% da dose diária recomendada. Não houve relato de efeitos adversos associados ao uso da suplementação. Já em 2014 outros autores tinham confirmado que o uso de suplementação específica para este subgrupo populacional era seguro e diminuía a ocorrência de défices vitamínicos e minerais após o BGYR[66]. É compreensível que o doente submetido a cirurgia bariátrica, especialmente BGYR, tenha necessidades nutricionais distintas às da população em geral. Como já foi referido, o défice de zinco está associado à queda capilar, que é uma queixa muito frequente dos doentes que frequentam a CAMTCO, principalmente nos primeiros 6 meses após a cirurgia. Esta queixa também poderá estar relacionada com o défice de

zinco e com a perda ponderal acentuada e repentina. Um outro efeito prejudicial do défice de zinco é o de atraso na cicatrização. Ora, muitos dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica recorrem posteriormente à cirurgia plástica, quando a redução ponderal é suficiente e mantida; Seria interessante avaliar o impacto de um hipotético défice de zinco na cicatrização destes doentes.

Um outro subgrupo específico que requer especial atenção são as grávidas que foram submetidas a cirurgia bariátrica. Ainda não existe consenso relativo à melhor fase para programar a gravidez, mas parece que durante os primeiros 12 a 18 meses esta está desaconselhada devido ao maior risco de complicações[67]. Parece também que em grávidas submetidas a cirurgia mal absorptiva o risco de existir restrição no crescimento fetal é maior[68], mas, em comparação com mulher obesa, verifica-se que em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica existe menor risco de diabetes gestacional, patologia hipertensiva e macrossomia fetal[69]. Neste estudo, apesar existir uma pequena amostra de mulheres que em algum momento estiveram grávidas, percebeu-se que a grande maioria tinha défice de zinco. Os estudos realizados até à data ainda são inconclusivos no que diz respeito ao impacto do défice de micronutrientes específicos na mulher grávida submetida a cirurgia bariátrica[70]. Estas mulheres devem ter um acompanhamento multidisciplinar regular[71].

Devido à falta de dados analíticos no momento inicial, não foi possível determinar qualquer relação entre níveis de zinco no pré e pós-operatório. Verificou-se, no entanto, que dos 17 doentes em que foi doseado o nível sérico de zinco anterior à cirurgia, 11 tinham défice do mesmo (~65%). Nem todos os

estudos demonstram existir défice de zinco anterior à cirurgia bariátrica[23, 57, 60, 72-74].

Na amostra deste estudo, a idade mínima encontrada foi de 20 anos. No entanto, sabe-se que começa a ser mais frequente a realização de cirurgia bariátrica em adolescentes[75, 76], devendo existir mais estudos de forma a perceber quais as necessidades específicas deste subgrupo. No outro extremo da faixa etária, foi relatado uma maior suscetibilidade a défices de zinco em idosos, quando comparados com a população em geral[77]. Uma vez que neste estudo a prevalência de défice de zinco é alta 36 meses após a cirurgia e, no caso do BGYR, ser ainda mais prevalente do que na fase inicial do pós-operatório, é necessário realizar mais estudos sobre o impacto da cirurgia bariátrica a longo prazo nos indivíduos e perceber se o idoso que no passado foi submetido a cirurgia bariátrica requer especial monitorização.

Não existe consenso relativo à periodicidade da monitorização de níveis séricos de micronutrientes, variando nas diferentes *guidelines*[78-80]. Nas recomendações europeias é sugerido o doseamento de vitamina B12, vitamina D, hormona da paratiroide, ferritina, cálcio e albumina, não existindo referência a oligoelementos[81].

Não está definida qual a dose de zinco a fornecer em casos de défice. Está descrito que o excesso de zinco pode levar a sequestro de cobre nos enterócitos, impedido que este seja captado para circulação, e é por esse motivo que já existe a recomendação de fornecer 1 mg de cobre por cada 8-15 mg de zinco[23, 48]. Como já foi referido anteriormente, parece que apenas doses farmacológicas de zinco poderão ter efeitos prejudiciais, e que se observa um *plateau* na absorção deste elemento para doses de 20 a 30 mg[53, 54]. É ainda importante perceber se se deverá fazer suplementação de alguns

nutrientes em específico para evitar a ocorrência de défices, ajustando a dose disponível nos multivitamínicos, já que a prevalência de valores *borderline* é alta. Parece também não existir consenso relativamente a valores ideais de zinco, quer sérico quer suplementado, sendo que até o intervalo de referência considerado normal varia.

Deverão ser conduzidos mais estudos nesta área de forma a responder a todas as questões que ainda estão pendentes. Ficou demonstrada a importância de um acompanhamento multidisciplinar do doente submetido a cirurgia bariátrica, com particular atenção ao BGYR, de forma a evitar complicações metabólicas a longo prazo.

Anexo 1 – Pareceres da Comissão de Ética para a Saúde e Conselho de Administração do CHSJ/FMUP

CES

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

7. SEGURO

a. Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?

SIM (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO

NÃO APLICÁVEL

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Cristina Faria de Almeida,
abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsinquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, ___ / Janeiro / 20 16

Cristina Faria

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO/FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

A Comissão de Ética para a Saúde
APROVA por unanimidade o parecer do
Relator, pelo que nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

emitido na reunião plenária da CES
22 de Janeiro de 2016

12/12/2016

Nada a opor.

Dr. CA y
Joaquim de Be
Direcção Clínica

Centro Hospitalar São João
Centro de Investigação
Prof. Dra. Ana Azevedo
Coordenadora CIC

AUTORIZADO

CES 27-16
DIRECÇÃO CLÍNICA
27/12/2016

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO DO CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO			
Presidente do Conselho de Administração			
25 FEV 2016			
<i>[Signature]</i>			
Dr. António Mendes			
Director Clínico	Presidente do Conselho	Vogal Executivo	Vogal Parlamentar
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Dr. José António Mendes	Dr. Fernando Carriço	Dr. João Paulo Soares	Dr. Fernando Nunes

Exmo. Senhor

Presidente do Conselho de Administração do
Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Cristiana Haic de Almeida

Título do projecto de investigação: Níveis de zinco pós cirurgia bariátrica

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 7 / Janeiro / 2016

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Cristiana Haic

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelly T, Y.W., Chen CS, et al. , *Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030*. Int J Obes (Lond), 2008. **32**(1431-7).
2. Rodgers, R.J., M.H. Tschop, and J.P. Wilding, *Anti-obesity drugs: past, present and future*. Dis Model Mech, 2012. **5**(5): p. 621-6.
3. Haslam, D.W. and W.P. James, *Obesity*. Lancet, 2005. **366**(9492): p. 1197-209.
4. DGS. *Portugal - Alimentação Saudável em Números - 2014*. 2/1/2016]; Available from: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-alimentacao-saudavel-em-numeros-2014.aspx>.
5. Perry, C.D., et al., *Survival and changes in comorbidities after bariatric surgery*. Ann Surg, 2008. **247**(1): p. 21-7.
6. Sjostrom, L., et al., *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. N Engl J Med, 2007. **357**(8): p. 741-52.
7. Buchwald, H., et al., *Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2004. **292**(14): p. 1724-37.
8. Adams, T.D., et al., *Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years*. JAMA, 2012. **308**(11): p. 1122-31.
9. Vincent, H.K., et al., *Rapid changes in gait, musculoskeletal pain, and quality of life after bariatric surgery*. Surg Obes Relat Dis, 2012. **8**(3): p. 346-54.
10. Schowalter, M., et al., *Changes in depression following gastric banding: a 5- to 7-year prospective study*. Obes Surg, 2008. **18**(3): p. 314-20.
11. DGS. *Boas práticas na abordagem do doente com obesidade elegível para cirurgia bariátrica*. 2012; Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0282012-de-31122012.aspx>.
12. Cohn, R., R.C. Merrell, and A. Koslow, *Gastric stapling for morbid obesity*. Am J Surg, 1981. **142**(1): p. 67-72.
13. Mason, E.E. and C. Ito, *Gastric bypass in obesity*. Surg Clin North Am, 1967. **47**(6): p. 1345-51.
14. Sturm, R., *Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005*. Public Health, 2007. **121**(7): p. 492-6.
15. Sturm, R. and A. Hattori, *Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States*. Int J Obes (Lond), 2013. **37**(6): p. 889-91.
16. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery, C., et al., *Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery*. N Engl J Med, 2009. **361**(5): p. 445-54.
17. *Gastrointestinal surgery for severe obesity. NIH consensus development conference, March 25-7, 1991*. Nutrition, 1996. **12**(6): p. 397-404.
18. Elliot, K., *Nutritional considerations after bariatric surgery*. Crit Care Nurs Q, 2003. **26**(2): p. 133-8.
19. Bordalo, L.A., D.M. Mourao, and J. Bressan, *[Nutritional deficiencies after bariatric surgery: why they happen?]*. Acta Med Port, 2011. **24 Suppl 4**: p. 1021-8.
20. SPCO. *Bypass Gástrico*. 2011 08/05/2015]; Available from: <http://www.spcop.pt/bypass-gastrico>.

21. Saltzman, E. and J.P. Karl, *Nutrient deficiencies after gastric bypass surgery*. *Annu Rev Nutr*, 2013. **33**: p. 183-203.
22. Salle, A., et al., *Zinc deficiency: a frequent and underestimated complication after bariatric surgery*. *Obes Surg*, 2010. **20**(12): p. 1660-70.
23. Gletsu-Miller, N. and B.N. Wright, *Mineral malnutrition following bariatric surgery*. *Adv Nutr*, 2013. **4**(5): p. 506-17.
24. de Luis, D.A., et al., *Zinc and copper serum levels of morbidly obese patients before and after biliopancreatic diversion: 4 years of follow-up*. *J Gastrointest Surg*, 2011. **15**(12): p. 2178-81.
25. Robinson, S.D., B. Cooper, and T.V. Leday, *Copper deficiency (hypocupremia) and pancytopenia late after gastric bypass surgery*. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2013. **26**(4): p. 382-6.
26. Ritz, P., et al., *Gastric bypass is not associated with protein malnutrition in morbidly obese patients*. *Obes Surg*, 2009. **19**(7): p. 840-4.
27. Faintuch, J., et al., *Severe protein-calorie malnutrition after bariatric procedures*. *Obes Surg*, 2004. **14**(2): p. 175-81.
28. Coupaye, M., et al., *Nutritional consequences of adjustable gastric banding and gastric bypass: a 1-year prospective study*. *Obes Surg*, 2009. **19**(1): p. 56-65.
29. Bloomberg, R.D., et al., *Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned?* *Obes Surg*, 2005. **15**(2): p. 145-54.
30. Schweitzer, D.H. and E.F. Posthuma, *Prevention of vitamin and mineral deficiencies after bariatric surgery: evidence and algorithms*. *Obes Surg*, 2008. **18**(11): p. 1485-8.
31. Prasad, A.S., et al., *Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism*. *J Lab Clin Med*, 1963. **61**: p. 537-49.
32. J, R., *Chemical studies on vegetation*. *Ann Sci Nat*, 1869. **11**(93-9).
33. Prasad, A.S., *Discovery of human zinc deficiency: 50 years later*. *J Trace Elem Med Biol*, 2012. **26**(2-3): p. 66-9.
34. Pech, N., et al., *Complications, reoperations, and nutrient deficiencies two years after sleeve gastrectomy*. *J Obes*, 2012. **2012**: p. 828737.
35. le Roux, C.W., et al., *Gastric bypass reduces fat intake and preference*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011. **301**(4): p. R1057-66.
36. Shankar, P., M. Boylan, and K. Sriram, *Micronutrient deficiencies after bariatric surgery*. *Nutrition*, 2010. **26**(11-12): p. 1031-7.
37. Carla Santos, J.F., *Zinco: fisiopatologia, clínica e nutrição*. APNEP, 2012. **VI**.
38. Lansdown, A.B., *Influence of zinc oxide in the closure of open skin wounds*. *Int J Cosmet Sci*, 1993. **15**(2): p. 83-5.
39. Stromberg, H.E. and M.S. Agren, *Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers*. *Br J Dermatol*, 1984. **111**(4): p. 461-8.
40. McCall, K.A., C. Huang, and C.A. Fierke, *Function and mechanism of zinc metalloenzymes*. *J Nutr*, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1437S-46S.
41. King, J.C., *Determinants of maternal zinc status during pregnancy*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(5 Suppl): p. 1334S-43S.
42. Ball, M.J. and M.L. Ackland, *Zinc intake and status in Australian vegetarians*. *Br J Nutr*, 2000. **83**(1): p. 27-33.

43. Yamaji, S., et al., *Zinc regulates the function and expression of the iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells*. FEBS Lett, 2001. **507**(2): p. 137-41.
44. Olivares, M., F. Pizarro, and M. Ruz, *Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans*. Biol Trace Elem Res, 2007. **117**(1-3): p. 7-14.
45. Olivares, M., F. Pizarro, and M. Ruz, *New insights about iron bioavailability inhibition by zinc*. Nutrition, 2007. **23**(4): p. 292-5.
46. Crofton, R.W., et al., *Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron*. Am J Clin Nutr, 1989. **50**(1): p. 141-4.
47. Donangelo, C.M., et al., *Supplemental zinc lowers measures of iron status in young women with low iron reserves*. J Nutr, 2002. **132**(7): p. 1860-4.
48. Mechanick, J.I., et al., *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21 Suppl 1**: p. S1-27.
49. Trumbo, P., et al., *Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. J Am Diet Assoc, 2001. **101**(3): p. 294-301.
50. Solomons, N.W., *Factors affecting the bioavailability of zinc*. J Am Diet Assoc, 1982. **80**(2): p. 115-21.
51. Rossander-Hulten, L., et al., *Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans*. Am J Clin Nutr, 1991. **54**(1): p. 152-6.
52. Marques RC, M.D., *Aspetos metabólicos e funcionais do zinco na Síndrome de Down*. Revista de Nutrição, 2006. **19**: p. 501-10.
53. Tran, C.D., et al., *Zinc absorption as a function of the dose of zinc sulfate in aqueous solution*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6): p. 1570-3.
54. Lonnerdal, B., *Dietary factors influencing zinc absorption*. J Nutr, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1378S-83S.
55. Di Martino, G., et al., *Relationship between zinc and obesity*. J Med, 1993. **24**(2-3): p. 177-83.
56. Peronne LGG, M.R., Feng SL, et al., *Zinc, copper and iron in obese children and adolescents*. Nutrition Res, 1998. **18**: p. 183-9.
57. Ruz, M., et al., *Development of a dietary model for the study of mild zinc deficiency in humans and evaluation of some biochemical and functional indices of zinc status*. Am J Clin Nutr, 1991. **53**(5): p. 1295-303.
58. Sturniolo, G.C., et al., *Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man*. J Am Coll Nutr, 1991. **10**(4): p. 372-5.
59. Hara, H., A. Konishi, and T. Kasai, *Contribution of the cecum and colon to zinc absorption in rats*. J Nutr, 2000. **130**(1): p. 83-9.
60. Ruz, M., et al., *Zinc absorption and zinc status are reduced after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized study using 2 supplements*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(4): p. 1004-11.
61. Faria, G., et al., *Acute improvement in insulin resistance after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: is 3 days enough to correct insulin metabolism?* Obes Surg, 2013. **23**(1): p. 103-10.

62. Papamargaritis, D., et al., *Copper, selenium and zinc levels after bariatric surgery in patients recommended to take multivitamin-mineral supplementation*. J Trace Elem Med Biol, 2015. **31**: p. 167-72.
63. Kelkitli, E., et al., *Serum zinc levels in patients with iron deficiency anemia and its association with symptoms of iron deficiency anemia*. Ann Hematol, 2016.
64. Osawa, M., et al., *Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein: role in normal hematopoiesis*. Blood, 2002. **100**(8): p. 2769-77.
65. Homan, J., et al., *An optimized multivitamin supplement lowers the number of vitamin and mineral deficiencies three years after Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study*. Surg Obes Relat Dis, 2015.
66. Dogan, K., et al., *Optimization of vitamin suppletion after Roux-en-Y gastric bypass surgery can lower postoperative deficiencies: a randomized controlled trial*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(25): p. e169.
67. Chaichian, S., et al., *The Controversy of the Most Proper Time for Pregnancy After Bariatric Surgery: a Review of Ten Cases*. Obes Surg, 2016.
68. Chevrot, A., et al., *Impact of bariatric surgery on fetal growth restriction: experience of a perinatal and bariatric surgery center*. Am J Obstet Gynecol, 2015.
69. Yi, X.Y., et al., *A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery*. Int J Gynaecol Obstet, 2015. **130**(1): p. 3-9.
70. Jans, G., et al., *Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review*. Adv Nutr, 2015. **6**(4): p. 420-9.
71. Ciangura, C., et al., *[Pregnancy and bariatric surgery: Critical points]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2015. **44**(6): p. 496-502.
72. Balsa, J.A., et al., *Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: differences between Roux-en-Y Gastric bypass and biliopancreatic diversion*. Obes Surg, 2011. **21**(6): p. 744-50.
73. Rojas, P., et al., *Trace element status and inflammation parameters after 6 months of Roux-en-Y gastric bypass*. Obes Surg, 2011. **21**(5): p. 561-8.
74. Moize, V., et al., *Long-term dietary intake and nutritional deficiencies following sleeve gastrectomy or Roux-En-Y gastric bypass in a mediterranean population*. J Acad Nutr Diet, 2013. **113**(3): p. 400-10.
75. Ells, L.J., et al., *Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **6**: p. CD011740.
76. Inge, T.H., et al., *Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents*. N Engl J Med, 2016. **374**(2): p. 113-23.
77. Yasuda, H. and T. Tsutsui, *Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 21850.
78. Mechanick, J.I., et al., *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery*. Endocr Pract, 2013. **19**(2): p. 337-72.
79. Ziegler, O., et al., *Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies*. Diabetes Metab, 2009. **35**(6 Pt 2): p. 544-57.

80. Neff, K.J. and C.W. le Roux, *Bariatric surgery: a best practice article*. J Clin Pathol, 2013. **66**(2): p. 90-8.
81. Wilson, H.O. and D.B. Datta, *Complications from micronutrient deficiency following bariatric surgery*. Ann Clin Biochem, 2014. **51**(Pt 6): p. 705-9.