

Letícia de Oliveira Souza Bratti

**ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES SUBMETIDOS À
CIRURGIA BARIÁTRICA: ASPECTOS LABORATORIAIS NOS
PERÍODOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de mestre em farmácia.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Fabíola Branco Filippin Monteiro

Florianópolis
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Bratti, Leticia de Oliveira Souza
Acompanhamento de pacientes submetidos à cirurgia
bariátrica: aspectos laboratoriais nos períodos pré e pós
operatório / Leticia de Oliveira Souza Bratti ; orientadora,
Fabiola Branco Filippin-Monteiro - Florianópolis, SC, 2017.
77 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós
Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Obesidade. 3. Cirurgia bariátrica. 4.
Inflamação. 5. Sistema complemento. I. Filippin-Monteiro,
Fabiola Branco. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

**“Acompanhamento de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica:
aspectos laboratoriais nos períodos pré e pós-operatório”**

POR

Letícia de Oliveira Souza Bratti

Dissertação julgada e aprovada
Em sua forma final pelo
Orientador e membros da
Banca Examinadora, composta
Pelos Professores Doutores:

Banca Examinadora:

Prof(a). Dr(a). Fátima Regina Mena Barreto Silva (UFSC – Membro Titular)

Prof. Dr. Marcos José Machado (UFSC – Membro Titular)

Dr(a). Adny Henrique Silva (UFSC – Membro Titular)

Prof(a). Dr(a). Fabíola Branco Filippin Monteiro (UFSC – Orientadora)

Prof(a). Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 16 de fevereiro de 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, professora Fabíola Branco Filippin Monteiro, por seu apoio, dedicação e competência e por sempre me incentivar a absorver o máximo de conhecimento possível durante o mestrado. Obrigada!

Aos meus pais e à minha irmã, que permanecem ao meu lado em todos os momentos. Obrigada pelo amor e incentivo!

Ao meu namorado, Nilton, pela parceria e paciência. Obrigada por me fazer acreditar que posso mais que imagino!

A todos os colegas dos grupos GEIMM e LAITA, por terem me acolhido durante este período e me auxiliado nos experimentos. Obrigada por dividir comigo as angústias e alegrias. Foi bom poder contar com vocês!

Aos colaboradores, Sandro, Taís, Ícaro e Cristiane e as professoras Ana Carolina e Beatriz, obrigada pela ajuda e parceria na coleta e análise dos dados.

A todos os voluntários e aos pacientes da cirurgia bariátrica do Hospital Universitário que participaram espontaneamente deste trabalho. Vocês merecem meu eterno agradecimento!

À professora Tânia Beatriz Creczynski Pasa, por ter cedido espaço para que eu realizasse este estudo em seu laboratório.

Aos membros da banca examinadora, agradeço pela disponibilidade em avaliar meu trabalho.

Ao programa de pós-graduação em farmácia (PGFar) por ter me proporcionado a realização do mestrado e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por ter concedido apoio financeiro.

A todos, que de alguma maneira estiveram e estão próximos de mim durante minha formação, meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica e endócrino-metabólica caracterizada pelo acúmulo excessivo de triacilgliceróis no tecido adiposo, capaz de ser revertida ou amenizada através de intervenção cirúrgica. Epidemiologicamente têm sido descritas associações entre o excesso de peso, resistência à insulina e processo inflamatório crônico. Além disso, nas últimas décadas o sistema complemento foi associado a doenças metabólicas e cardiovasculares e intimamente relacionado com a obesidade e resistência à insulina. Sendo assim, a melhora do estado metabólico e a remissão da inflamação em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica foram avaliadas, bem como a associação dos fatores 3 e 4 (C3 e C4) do sistema complemento com a sensibilidade à insulina e a perda de peso após a cirurgia bariátrica. Para isso, a presença de comorbidades e as concentrações séricas de leptina, adiponectina, resistina e grelina foram avaliados em pacientes obesos mórbidos antes, 1, 3 e 6 meses após a cirurgia bariátrica. Também foram medidas as concentrações de IL-1 β , IL-6, TNF- α , proteína amiloide sérica A (SAA), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), C3, C4, glicose, insulina, colesterol total, triacilglicerol, LDL- colesterol, HDL-colesterol e foi realizado o cálculo do modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) durante o seguimento da cirurgia, bem como em comparação com um grupo de indivíduos não-obesos. Como resultado, observou-se uma redução significativa de peso acompanhada de melhora do perfil lipídico, da sensibilidade à insulina e das comorbidades. Ainda, houve diminuição de leptina e aumento de adiponectina no período pós-cirúrgico. IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 e SAA não mostraram diferença no acompanhamento da cirurgia, porém SAA correlacionou-se com o IMC e apresentou-se muito mais alto no grupo de pacientes obesos. Além disso, C3 e C4 foram significativamente maiores em indivíduos obesos quando comparados aos indivíduos não-obesos e C3 e C4 foram positivamente correlacionados com HOMA-IR e as concentrações de C3 foram significativamente diminuídas após a cirurgia. Com base nesses resultados, a cirurgia bariátrica mostrou melhorar o estado metabólico melhorando as comorbidades associadas à obesidade e os biomarcadores de adiposidade leptina e adiponectina, mas não os demais hormônios e citocinas inflamatórias e C3 e C4 foram fortemente associados à sensibilidade à insulina.

Palavras-chave: Obesidade. Cirurgia bariátrica. Resistência à insulina. Marcadores de adiposidade. Citocinas pró-inflamatórias. C3. C4.

ABSTRACT

Obesity is a chronic and endocrine-metabolic disease characterized by triacylglycerol accumulation in the adipose tissue, which can be reversed or improved through surgical intervention. Epidemiologically, associations between overweight, insulin resistance and chronic inflammatory process have been described. Furthermore, in the last decades the complement system was associated with metabolic and cardiovascular diseases and related to obesity and insulin resistance. Thus, metabolic status improvement and inflammation remission in obese patients undergoing bariatric surgery were evaluated, as well as the association of complement system factors 3 and 4 (C3 and C4) with insulin sensitivity and weight loss after bariatric surgery. For this, comorbidities and leptin, adiponectin, resistin and ghrelin serum concentrations were evaluated in morbidly obese patients before, 1, 3 and 6 months after bariatric surgery. IL-1 β , IL-6, TNF- α , serum amyloid A protein (SAA), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), C3, C4, glucose, insulin, total cholesterol, triacylglycerol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol concentrations and the calculation of the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) were performed during the surgery follow-up, as well in a group of non-obese individuals. As a result, significant weight loss followed by improvement in lipid profile, insulin sensitivity and comorbidities were observed. Still, there was a decrease in leptin and an increase in adiponectin in the postoperative period. IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 and SAA showed no difference after surgery, but SAA correlated with BMI and was much higher in obese patients. In addition, both C3 and C4 were significantly higher in obese individuals when compared to lean individuals and positively correlated with HOMA-IR. C3 concentrations were significantly decreased after surgery. Based on these results, bariatric surgery has been shown to improve metabolic status by improving obesity-associated comorbidities and adiposity biomarkers leptin and adiponectin but not the other hormones and inflammatory cytokines and C3 and C4 were strongly associated with insulin sensitivity.

Keywords: Obesity. Bariatric surgery. Insulin resistance. Adiposity markers. Pro-inflammatory cytokines. C3. C4.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Resumo das vias de ativação do sistema complemento

Figura 2. (A) Bypass gástrico em Y de roux e (B) Gastrectomia vertical.

Figura 3. Índice de massa corporal (IMC) dos pacientes nos períodos pré e pós-operatório.

Figura 4. Índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos do grupo obesos (pré-operatório) e não-obesos.

Figura 5. Concentrações séricas de resistina (A) e grelina (B) nos períodos pré e pós-operatório.

Figura 6. Concentrações séricas de leptina (A) e adiponectina (B) nos períodos pré e pós-operatório e Correlação entre leptina e IMC (C) e entre adiponectina e IMC (D).

Figura 7. Concentrações séricas de TNF- α (A) e MCP-1 (B) nos períodos pré e pós-operatório e comparação das concentrações séricas de TNF- α (C) e MCP-1 (D) dos pacientes no pré-operatório com o grupo de indivíduos não-obesos.

Figura 8. Concentrações séricas de SAA (A) nos períodos pré e pós-operatório, comparação das concentrações séricas de SAA (B) e correlação entre SAA x IMC (C) dos indivíduos do grupo obesos (pré-operatório) e não-obesos.

Figura 9. Concentrações séricas de C3 (A) e C4 (B) nos períodos pré e pós-operatório, comparação das concentrações séricas de C3 (C) e C4 (D) entre os grupos de indivíduos obesos e não-obesos.

Figura 10. Correlação entre C3 e IMC (A), C4 e IMC (B), C3 e HOMA-IR (C) e C4 e HOMA-IR (D) dos indivíduos dos grupos obesos e não-obesos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASP	Acylation stimulating protein (proteína estimulante de acilação)
C3a-desArg	C3a-desArginina
CCR2	Chemokine receptor 2 (receptor de quimiocina 2)
CFM	Conselho Federal de Medicina
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
GH	Growth hormone (hormônio do crescimento)
HOMA-IR	Homeostatic model assessment (modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina)
HU-UFSC	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago
IFN- γ	Interferon gama
IL-1 β	Interleukin 1 beta (interleucina 1 beta)
IL-6	Interleukin 6 (interleucina 6)
IMC	Índice de massa corporal
MAC	Membrane attack complex (complexo de ataque à membrana)
MASP	Mannose-binding lectin-associated serine protease (serino-protease associada à MBL)
MBL	Mannose-binding lectin (lectina ligadora de manose)
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1 (proteína quimiotática de monócitos)
PCR	Proteína C-reativa
SAA	Serum amyloid A (amilóide sérica A)
SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SM	Síndrome metabólica
SOCS3	Suppressor of cytokine signaling 3 (supressor da sinalização de citoquinas 3)
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha (fator de necrose tumoral alfa)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 OBJETIVOS	19
1.1.1 Objetivo Geral.....	19
1.1.2 Objetivos Específicos	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 OBESIDADE.....	21
2.2 TECIDO ADIPOSEO	21
2.3 HORMÔNIOS RELACIONADOS À OBESIDADE	22
2.4 INFLAMAÇÃO NA OBESIDADE.....	24
2.5 COMPONENTES DO SISTEMA COMPLEMENTO E RESISTÊNCIA À INSULINA	25
2.5.1 Sistema Complemento	25
2.5.2 Sistema Complemento na Obesidade	27
2.5.3 Resistência à insulina.....	27
2.6 TRATAMENTOS DA OBESIDADE	28
2.6.1 Cirurgia bariátrica	28
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
3.1 CASUÍSTICA	31
3.1.1 Grupo de indivíduos obesos	31
3.1.2 Grupo de indivíduos não-obesos.....	31
4.2 COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS	31
3.3 DEFINIÇÃO DE COMORBIDADES	32
3.4 DETERMINAÇÃO DE TNF- α , IL-1B, IL-6 E MCP-1.....	32
3.5 DETERMINAÇÃO DE LEPTINA, RESISTINA, ADIPONECTINA E GRELINA.....	32
3.6 DETERMINAÇÃO DE SAA	33
3.7 DADOS CLÍNICOS E DEMAIS ACHADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES OBESOS	33
3.8 DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	33

3.9 DETERMINAÇÃO DE INSULINA	34
3.10 CÁLCULO DO ÍNDICE HOMA-IR.....	34
3.11 DETERMINAÇÃO DAS PROTEÍNAS C3 E C4	34
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS	35
4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES DO ESTUDO	35
4.1.1 Grupo de indivíduos obesos	35
4.1.2 Grupo de indivíduos não-obesos.....	35
4.1.3 IMC.....	36
4.2 EVOLUÇÃO METABÓLICA E PERFIL INFLAMATÓRIO	37
4.2.1 Comorbidades	37
4.2.2 Marcadores de adiposidade	38
4.2.3 Citocinas pró-inflamatórias	39
4.3.1 Parâmetros bioquímicos.....	41
4.3.2 Componentes do sistema complemento	43
5 DISCUSSÃO.....	47
5.1 MELHORA METABÓLICA E PERFIL INFLAMATÓRIO.....	47
5.2 C3 E C4 COMO MARCADORES DE SENSIBILIDADE À INSULINA .	49
6 CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE A – Curvas de Calibração.....	67
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética (CEPSH)	73

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica considerada um problema de saúde pública. Está associada a várias comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e dislipidemia. Essa doença e suas complicações provocam a morte de cerca de 2,8 milhões de pessoas no mundo a cada ano (WHO, 2016). Dentre as opções disponíveis para o tratamento da obesidade, a cirurgia bariátrica vem sendo utilizada como uma intervenção eletiva para indivíduos com obesidade, promovendo perda acentuada de peso, reduzindo as complicações associadas ao excesso de peso e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos (Angrisani *et al.*, 2015).

Uma condição inflamatória branda, mas constante, tem sido associada à obesidade, sendo estabelecida por alguns mecanismos distintos. O primeiro deles consiste na presença de macrófagos no tecido adiposo, que secretam citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, IL-1, TNF- α e MCP-1), estimulando a produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e outros órgãos. Outro mecanismo inflamatório na obesidade envolve os próprios adipócitos, que são fonte imediata de alguns marcadores inflamatórios (SAA, TNF- α , entre outros) (Weisberg *et al.*, 2003; Hotamisligil, 2006). Dentre os marcadores inflamatórios com elevadas concentrações séricas em indivíduos obesos estão as proteínas do sistema complemento C3 e C4, que estão sendo associadas à doenças metabólicas e cardiovasculares e intimamente relacionado com a resistência à insulina (Hertle *et al.*, 2012; Barbu *et al.*, 2015; Nestvold *et al.*, 2015).

Alguns hormônios relacionados a obesidade estão implicados na contribuição para a manutenção da obesidade, além de resistência à insulina e outras comorbidades. Como por exemplo, a resistina, um hormônio que tem sido implicado na modulação da ação da insulina e na homeostase da glicose e dos lipídios (Steppan *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2016). A grelina, que é o hormônio conhecido por sinalizar a fome, sendo capaz de estimular a liberação de GH pela hipófise (Kojima *et al.*, 1999; Muller *et al.*, 2015), ao contrário da leptina, considerado o hormônio da saciedade. A maioria dos indivíduos obesos apresentam altas concentrações de leptina circulantes. Porém, esta leptina não é capaz de realizar sua função, o que sugere resistência aos efeitos da ação da leptina na obesidade (Considine *et al.*, 1996; Yadav *et al.*, 2013). E em contrapartida, a adiponectina é um hormônio que pode atuar como fator protetor para doenças cardiovasculares, através de efeitos anti-inflamatórios e anti-aterogênicos (Ouchi *et al.*, 2003).

Neste contexto, a avaliação do perfil inflamatório, de hormônios ligados a obesidade e de indicadores do metabolismo de carboidratos nos períodos que antecedem a cirurgia bariátrica, bem como em períodos pós-cirúrgicos torna-se relevante no tratamento longitudinal da obesidade.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) quanto aos parâmetros laboratoriais do processo inflamatório, do metabolismo de carboidratos e lipídeos.

1.1.2 Objetivos Específicos

Avaliar os efeitos da cirurgia bariátrica sobre o IMC dos pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica após 30, 90 e 180 dias do procedimento cirúrgico;

Verificar alterações de exames laboratoriais relacionados ao metabolismo de carboidratos (glicemia em jejum, insulina e HOMA-IR) e ao perfil lipídico (triglicerídeos, HDL, LDL);

Determinar as concentrações séricas das adipocinas SAA, adiponectina, resistina e leptina nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica nos períodos pré e pós-operatórios;

Determinar a concentração sérica do hormônio grelina nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica nos períodos pré e pós-operatórios;

Determinar as concentrações séricas das citocinas TNF- α , IL-6, IL1- β e MCP-1 nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica nos períodos pré e pós-operatórios;

Verificar a associação entre as concentrações das proteínas do sistema complemento C3 e C4, a obesidade e a sensibilidade à insulina;

Avaliar a melhora do estado metabólico e a remissão da inflamação em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica;

Comparar os parâmetros analisados no grupo de indivíduos obesos a um grupo de indivíduos não-obesos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OBESIDADE

Dados recentes sobre a obesidade global revelaram que aproximadamente 39% dos adultos estavam acima do peso em 2014 e 13% eram obesos. Além disso, a obesidade aumentou exponencialmente nos últimos 30 anos e se tornou um problema de saúde pública devido a comorbidades associadas, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e câncer. Cerca de 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano em decorrência das doenças associadas ao sobrepeso ou obesidade (WHO, 2016).

A obesidade é uma doença crônica, endócrino-metabólica e heterogênea, caracterizada pelo acúmulo excessivo de triacilgliceróis no tecido adiposo, de forma a comprometer a saúde dos indivíduos (WHO, 2014); (Obesity Society, 2016). Possui caráter multifatorial, já que sua etiologia contempla diversos aspectos, dentre eles aspectos genéticos, biológicos, culturais, ambientais, psicossociais (Chalk, 2004).

Uma medida de obesidade é o índice de massa corporal (IMC), que corresponde a massa do indivíduo (em quilogramas) dividido pela sua altura (em metros) elevada ao quadrado (WHO, 2014). A classificação do estado nutricional é baseada no IMC, independente do gênero e idade do indivíduo. Indivíduos com IMC menor que 18,5 kg/m² são considerados magros; aqueles com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² são ditos sadios ou normais e aqueles com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² são considerados com sobrepeso. Além disso, são considerados obesos os indivíduos com IMC igual ou acima de 30 kg/m² (ABESO, 2009). A obesidade pode ser classificada em três graus, o grau I compreende os indivíduos que apresentam IMC entre 30 e 34,9 kg/m²; o grau II, aqueles com IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e o grau III aqueles que apresentam o IMC maior ou igual a 40 kg/m². Os indivíduos com obesidade grau III são denominados obesos mórbidos (Ministério da Saúde, 2013).

2.2 TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é uma estrutura altamente complexa composta principalmente por adipócitos, que são células especializadas em armazenar lipídeos na forma de triacilgliceróis. Além disso, há a fração vascular estromal do tecido adiposo, composta por células como pré-adipócitos e células tronco mesenquimais, que são células indiferenciadas; fibroblastos, que produzem a matriz extracelular

responsável pelo suporte mecânico do tecido; vasos sanguíneos, necessários para o fluxo de nutrientes e oxigênio além da secreção de citocinas e hormônios; células T e macrófagos, que determinam o estado imune do tecido adiposo (Ouchi *et al.*, 2011; Minter *et al.*, 2013).

Na constituição do tecido adiposo encontram-se dois diferentes tipos de gordura, diferenciando esse tecido em tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. O tecido adiposo branco é responsável principalmente por armazenar lipídeos e ainda possui características endócrinas, uma vez que secreta inúmeros hormônios e citocinas. Já o tecido adiposo marrom está envolvido na termogênese, a geração de calor via oxidação de lipídeos (Trayhurn e Beattie, 2001) (Cannon e Nedergaard, 2004). Já foi demonstrada uma tendência de menor atividade do tecido adiposo marrom com o acúmulo de gordura corporal (Yoneshiro *et al.*, 2011).

2.3 HORMÔNIOS RELACIONADOS À OBESIDADE

Desde a descoberta da leptina e sua liberação pelo tecido adiposo (Zhang *et al.*, 1994; Frederich *et al.*, 1995), esse tecido foi descrito como um órgão endócrino ativo, devido à produção e secreção de hormônios e citocinas pelos adipócitos, deixando de ser considerado somente um depósito de lipídeos, como acreditava-se anteriormente. Sendo assim, o tecido adiposo passou a ser visto como um tecido complexo capaz de interagir com outros tecidos e órgãos (Mora e Pessin, 2002). As adipocinas, como são chamadas as proteínas segregadas pelo tecido adiposo, são capazes de influenciar, positiva ou negativamente, o metabolismo de carboidratos e lipídeos, a sensibilidade à insulina, o aparecimento de doenças cardiovasculares, a perda de peso e a inflamação (Yudkin *et al.*, 1999; Arner, 2005; Varady *et al.*, 2009). Embora muitas citocinas sejam produzidas por muitas outras células e tecidos, algumas são produzidas predominantemente por adipócitos, como leptina, resistina e adiponectina.

A leptina atua no hipotálamo estimulando a via anorexigênica e inibindo a via orexigênica para promover a saciedade e regular o balanço energético. As concentrações de leptina estão positivamente correlacionadas ao aumento da gordura corporal, de modo que indivíduos obesos têm elevadas concentrações séricas desse hormônio, sugerindo que esses indivíduos têm uma perturbação na sinalização de leptina e diminuição da sensibilidade aos efeitos da leptina. Separando-se dos seus efeitos na ingestão alimentar e no gasto energético, a leptina também pode desempenhar um papel importante na homeostase da glicose, podendo

modular a função das células β pancreáticas e influenciar a sensibilidade à insulina (Considine *et al.*, 1996; Myers *et al.*, 2008; Davis *et al.*, 2011; Yadav *et al.*, 2013).

Mais um hormônio produzido e liberado pelo tecido adiposo é a resistina. Sua nomenclatura deriva de resistência à insulina, visto que foi apontado por ser o link entre a obesidade e DM2. Acredita-se que a resistina desempenhe um papel significativo no estado inflamatório induzido por estresse metabólico ligado à ingestão calórica excessiva, contribuindo assim, para o desenvolvimento de síndrome metabólica (SM), DM2, doenças cardiovasculares e câncer relacionado à obesidade. É uma citocina derivada também de monócitos e macrófagos, implicada na modulação da ação da insulina e na homeostase da glicose e dos lipídios, podendo ser associada à resistência à insulina e muitas das suas complicações (Holcomb *et al.*, 2000; Steppan *et al.*, 2001; Rajala *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2016).

A adiponectina é uma proteína anti-inflamatória que pode atuar como fator protetor para doenças cardiovasculares. É inversamente relacionada ao peso corporal e comumente diminuída em indivíduos obesos. Esta proteína é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina e modular a resposta inflamatória do endotélio, prevenindo doenças arteriais coronarianas. O seu efeito anti-inflamatório e anti-aterogênico é promovido pela diminuição da expressão de moléculas de adesão, pela diminuição da quimiotaxia ao macrófago com redução da formação de células espumosas e modulação da resposta inflamatória de células endoteliais. Além disso, a adiponectina pode provocar um aumento na sensibilidade à insulina por meio da oxidação de ácidos graxos, captação e utilização da glicose no tecido adiposo e no músculo esquelético e redução da produção hepática de glicose, levando a um melhor controle das concentrações séricas de glicose, de ácidos graxos livres e de triacilgliceróis. A obesidade associada a baixas concentrações séricas de adiponectina pode contribuir para a resistência à insulina e aterosclerose (Ouchi *et al.*, 1999; Cnop *et al.*, 2003; Ouchi *et al.*, 2003; Pajvani *et al.*, 2003; Abdelgadir *et al.*, 2013).

Outro hormônio responsável pelo balanço energético é a grelina, porém seu efeito no hipotálamo é oposto ao da leptina. Esse hormônio é produzido e secretado predominantemente pelo estômago e tem ação no sistema nervoso central, sendo capaz de potencializar a estimulação da liberação de hormônio do crescimento (GH) da hipófise anterior. Esse hormônio tem ação orexígenica, ou seja, estimula o apetite e a ingestão de alimentos via hipotálamo. Além disso, aumenta as reservas de energia, promove o acúmulo de tecido adiposo e tem efeitos em várias áreas,

incluindo o sistema nervoso central, o sistema imunológico, a glândula adrenal, o metabolismo de glicose e o sistema cardiovascular. No estado de jejum, há uma diminuição da leptina e aumento na produção de grelina, levando à ativação da via orexigênica (Kojima *et al.*, 1999; Tschöp *et al.*, 2000; Nagaya *et al.*, 2001; Nakazato *et al.*, 2001; Muller *et al.*, 2015).

2.4 INFLAMAÇÃO NA OBESIDADE

A primeira associação entre inflamação e obesidade foi descrita em 1993. Um grupo de pesquisadores descobriu que adipócitos de camundongos obesos eram capazes de secretar fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por macrófagos ativados, que é capaz de regular células endoteliais, estimular a expressão de moléculas de adesão e citocinas, ativar neutrófilos, dentre outras funções, além de sugerir que o TNF- α contribui para a obesidade e resistência à insulina (Hotamisligil *et al.*, 1993).

Está bem estabelecido que a inflamação na obesidade é caracterizada por uma inflamação sistêmica, branda e crônica (Das, 2001; Hotamisligil, 2006) que leva a um aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a proteína C-reativa (PCR) (Visser *et al.*, 1999), a amilóide sérica A (SAA) (Yang, R. Z. *et al.*, 2006) e alguns componentes do sistema complemento (Engstrom *et al.*, 2005; Hertle *et al.*, 2012). O aumento das citocinas pró-inflamatórias é estabelecido por mecanismos distintos. O primeiro deles consiste na secreção dessas citocinas pelo próprio tecido adiposo hipertrofiado, que é fonte imediata de alguns marcadores inflamatórios. Além disso, o aumento da quantidade de macrófagos residentes neste tecido contribui com a liberação aumentada de citocinas. Os macrófagos também são capazes de secretar citocinas pró-inflamatórias que atuam no próprio tecido adiposo e em outros órgãos como o fígado, estimulando a secreção de outros marcadores inflamatórios (Weisberg *et al.*, 2003).

Alguns fatores podem contribuir para o recrutamento de macrófagos para o sítio inflamatório. A proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) é uma citocina produzida principalmente por macrófagos e células endoteliais e que se encontra em grandes quantidades no tecido adiposo. O tecido adiposo libera MCP-1 na circulação, que se liga nos receptores de quimiocina do tipo 2 (CCR2) dos monócitos, recrutando-os e aumentando a infiltração macrofágica no tecido (Matsushima *et al.*, 1989; Sartipy e Loskutoff, 2003). Elevadas concentrações séricas de MCP-1 podem contribuir para a obesidade, DM2 e aterosclerose (Yuasa *et al.*, 2009). A proteína SAA, uma proteína de

fase aguda produzida principalmente pelo fígado, também já foi sugerida por possuir propriedades quimioatrativas e que possivelmente contribuiu para o aumento da infiltração de macrófagos para o sítio inflamatório (Badolato *et al.*, 1994). Além disso, durante a inflamação crônica, a SAA pode ser produzida e liberada pelos adipócitos (Poitou *et al.*, 2005; Jernas *et al.*, 2006). Geralmente essa proteína encontra-se em elevadas concentrações no soro de indivíduos obesos, podendo estar associada ao IMC e influenciar a produção de ácidos graxos livres e o desenvolvimento de DM2 e aterosclerose (Yang, R. Z. *et al.*, 2006; Hatanaka *et al.*, 2007; Zhao *et al.*, 2010).

2.5 COMPONENTES DO SISTEMA COMPLEMENTO E RESISTÊNCIA À INSULINA

2.5.1 Sistema Complemento

O sistema complemento é um importante mediador da resposta humoral em situações inflamatórias e está principalmente associado à imunidade inata. No entanto, estudos têm mostrado que este sistema está envolvido em eventos metabólicos. A maioria dos componentes desse sistema são sintetizados principalmente por hepatócitos, mas também podem ser produzidos por outras células, como macrófagos e adipócitos. Recentemente, demonstrou-se que a síntese do componente do sistema complemento C3 pode ser regulada positivamente pelas citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 beta (IL-1 β), enquanto o componente C4 pode ser influenciado pelo interferon gama (IFN- γ) (Engstrom *et al.*, 2005; Onat *et al.*, 2011; Hertle *et al.*, 2012; Nilsson *et al.*, 2014).

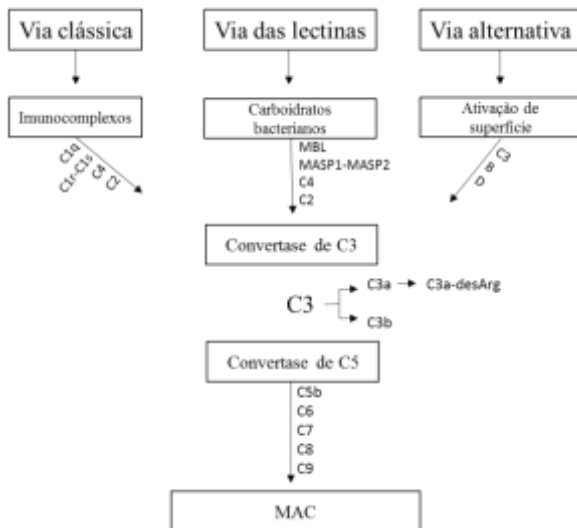
Este sistema é composto por três vias que ativam reações de clivagem, conferindo o aspecto de ativação em cascata. As vias envolvidas neste sistema são a via clássica, a via das lectinas e a via alternativa. Cada via é desencadeada por elementos diferentes. A via clássica é ativada por complexos autoimunes, a via das lectinas é iniciada após ligação da lectina ligadora de manose (MBL) a carboidratos bacterianos (como a manose) e a via alternativa é continuamente ativada, porém em proporções reduzidas. Seu aumento se dá em algumas condições, como a presença de paredes celulares de fungos e bactérias (Pillemer *et al.*, 1954; Arumugam *et al.*, 2006; Diepenhorst *et al.*, 2009).

Na via clássica, os imunocomplexos se ligam a C1q levando a ativação C1r, que cliva C1s. Isso leva a clivagem de C4 e C2, culminando na formação de C4b2a (C3 convertase). Na via alternativa, descoberta 50

anos depois da via clássica, C3 sofre hidrólise espontânea e C3b se liga ao fator B sendo clivado pelo fator D para originar C3bBb (C3 convertase). Já na via das lectinas, descoberta 90 anos após a via clássica, a ativação se dá após a ligação de MBL a carboidratos bacterianos que ativam serino-proteases associadas a MBL 1 e 2 (MASP1 e MASP2) capazes de clivar C4 e C2. C4b e C2b formam C3 convertase (Pillemer *et al.*, 1954; Kawasaki *et al.*, 1978; Matsushita *et al.*, 2000; Arumugam *et al.*, 2006; Thurman e Holers, 2006).

A via comum a todas conflui na geração de C3, que é clivado em C3a e C3b. O fragmento C3a, uma anafilotoxina que atua como um recrutador de células inflamatórias e o C3b liga-se a outros fragmentos para formar as enzimas C3 e C5 convertases, além de atuar como opsonina. C3b, juntamente com C4b e C2a, compõe a chamada C5 convertase que leva à clivagem de C5 em C5a e C5b. A este último ligam-se as proteínas C6, C7, C8 e C9, culminando na formação do complexo de ataque à membrana (MAC). O MAC se insere na superfície da membrana criando poros por onde o líquido intracelular extravasa. São necessárias muitas destas estruturas para causar a lise osmótica da célula (Peitsch e Tschopp, 1991; Morgan, 1999).

Figura 1. Resumo das vias de ativação do sistema complemento. MBL: lectina ligadora de manose. MASP: serino-protease associada à MBL. B: fator B. D: fator D. MAC: Complexo de ataque a membrana.



2.5.2 Sistema Complemento na Obesidade

O tecido adiposo hipertrofiado pode contribuir para o aumento de citocinas pró-inflamatórias levando à produção hepática de proteínas C3 e C4. Um aumento destas proteínas em indivíduos obesos já foi relatado. Além disso, C3a, através da via de clivagem do aminoácido arginina pela ação da enzima carboxipeptidase-N, origina c3a-desArginina (C3a-desArg), também conhecida como proteína estimulante de acilação (ASP). C3a-desArg é um hormônio lipogênico envolvido na captação de ácidos graxos, síntese de glicose e triacilglicerol pelos adipócitos (Cianflone *et al.*, 1989; Heinrich *et al.*, 1990; Cianflone *et al.*, 2003; Cottam *et al.*, 2004; Engstrom *et al.*, 2005).

Isso tem sido associado a fatores de risco cardiovascular, SM, resistência à insulina, DM2, altas concentrações de PCR e aumento da circunferência da cintura. Da mesma forma, C3 e C4 têm sido associados ao IMC e à distribuição de gordura, corroborando o conceito de que esses dois componentes estão associados à SM e à doença cardiovascular (Engstrom *et al.*, 2005; Onat *et al.*, 2011; Barbu *et al.*, 2015).

2.5.3 Resistência à insulina

A doença metabólica mais prevalente no mundo é a DM2, que é caracterizada por falhas na secreção de insulina e diminuição da sensibilidade a este hormônio, ou seja, resistência periférica à insulina no tecido adiposo e músculo. Como resultado, há um aumento nas concentrações de glicose na circulação, uma vez que sua produção pelo fígado continua constante mas sua captação pelos adipócitos e pelo músculo encontra-se diminuída (WHO, 2016; Kasuga, 2006).

A inflamação branda e crônica e a ativação do sistema imune observada na obesidade podem ter um papel na progressão de comorbidades relacionadas ao peso (Shoelson *et al.*, 2006; Donath e Shoelson, 2011).

O estresse celular em adipócitos contribui para o aumento de IL-6 circulante e uma das explicações para a resistência à insulina na obesidade seria dependente da liberação de IL-6 pelo tecido. A IL-6 teria a capacidade de inativar o receptor de insulina no fígado, através da indução da expressão do supressor da sinalização de citocinas 3 (SOCS3). Além disso, as citocinas inflamatórias secretadas pelos adipócitos e por macrófagos estão implicadas no aumento do estresse nos adipócitos, podendo contribuir com a resistência à insulina (Rieusset *et al.*, 2004; Nieto-Vazquez *et al.*, 2008; Sarvas *et al.*, 2013).

Desse modo, o metabolismo da glicose é geralmente prejudicado em indivíduos obesos uma vez que as concentrações séricas aumentadas de IL-6 estão implicadas no estado pró-inflamatório que conduz à resistência periférica à insulina e os indivíduos obesos mórbidos geralmente apresentam elevadas concentrações de adipocinas que prejudicam a homeostase da glicose, levando à necessidade de tratamento farmacológico com agentes hipoglicemiantes orais (Lau e Teoh, 2015; Netam *et al.*, 2015; Rosc *et al.*, 2015).

2.6 TRATAMENTOS DA OBESIDADE

A obesidade pode ser tratada clínica e cirurgicamente, dependendo da gravidade, da duração da doença e da presença de comorbidades. Dentre as clássicas opções de tratamento, a restrição da ingestão energética é uma das formas de reduzir o peso corporal, porém o maior problema das dietas hipocalóricas é a dificuldade da manutenção do peso após o término da mesma. Além disso, o exercício físico sustentado contribui para a redução e manutenção do peso corporal por meio da criação de um balanço energético negativo (Cowburn *et al.*, 1997; Shukla *et al.*, 2015; Butryn *et al.*, 2016).

Além das mudanças no estilo de vida, medicamentos também podem ser utilizados para tratar a obesidade. Porém, os efeitos colaterais e a dificuldade de sustentação do peso após a interrupção da terapia fazem com que essa opção de tratamento não seja tão atrativa (Kaukua *et al.*, 2003; Shukla *et al.*, 2015). Apesar das muitas opções para o tratamento da obesidade, o fracasso dos tratamentos clínicos tem levado à indicação do tratamento cirúrgico da obesidade.

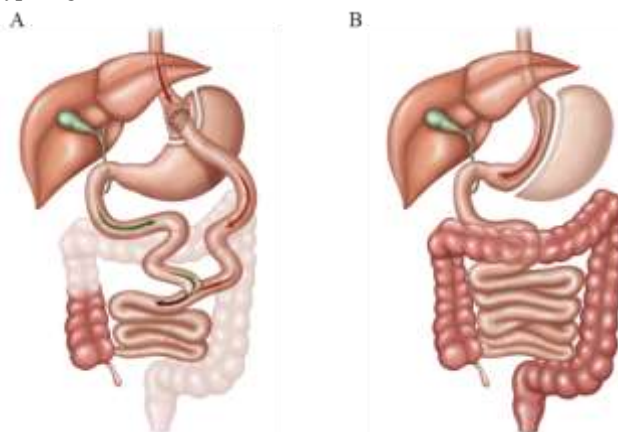
2.6.1 Cirurgia bariátrica

Aproximadamente 450.000 cirurgias bariátricas são realizadas anualmente em todo o mundo. Esses procedimentos são considerados seguros, com uma taxa de mortalidade de menos de 1% após 30 dias. A cirurgia bariátrica tem sido utilizada como uma intervenção eletiva, promovendo perda de peso substancial e duradoura, reduzindo as comorbidades e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos (Buchwald *et al.*, 2004; Morino *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2011; Angrisani *et al.*, 2015).

A cirurgia bariátrica pode ser classificada em três técnicas: restritivas, disabsortivas e mistas, que são resultantes de uma combinação entre restrição com disabsorção. *Bypass* gástrico em Y de Roux e

gastrectomia vertical são os procedimentos mais realizados no mundo. Procedimentos cirúrgicos restritivos, como a gastrectomia vertical, diminuem o volume estomacal e procedimentos mistos, como o bypass gástrico em Y de Roux, combinam restrição estomacal a um desvio do intestino delgado (Buchwald *et al.*, 2004; Weber *et al.*, 2004; Angrisani *et al.*, 2015)

Figura 2. (A) Bypass gástrico em Y de Roux e (B) Gastrectomia vertical.



Fonte: SBCBM, 2017.

Conforme preconiza a Portaria do Ministério da Saúde nº 424, de 19 de março de 2013, as indicações de cirurgia bariátrica são: indivíduos com IMC > 50 kg/m² isoladamente; indivíduos que com IMC > 40 kg/m², com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado, por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos ou indivíduos com IMC > 35 kg/m² e com comorbidades, tais como pessoas com alto risco cardiovascular, DM2 e/ou hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos (Ministério da Saúde, 2013).

Em 2016, foi publicada pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) a resolução nº 2.131/15 que especifica quais comorbidades podem ser consideradas para a realização de cirurgia bariátrica em pacientes com IMC > 35 kg/m². As comorbidades incluem diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, angina, insuficiência

cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastroesofageano com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática, estigmatização social e depressão (CFM, 2015).

Em todo o mundo as indicações para a realização da cirurgia bariátrica seguem um mesmo padrão, com poucas modificações. Assim como no Brasil, as diretrizes americana e europeia preconizam a realização de cirurgia bariátrica em pacientes com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, com comorbidades (NIH, 1992; Fried *et al.*, 2013).

No contexto de perda de peso após cirurgia bariátrica, a inflamação e a tolerância à glicose devem ser avaliadas devido às novas circunstâncias de melhora metabólica. Assim, em relação à associação prévia entre C3, inflamação relacionada ao tecido adiposo e resistência à insulina, objetivou-se avaliar a concentração de C3 e C4 em indivíduos com obesidade mórbida antes e após a cirurgia bariátrica para verificar as variáveis associadas à resistência à insulina e avaliar as proteínas C3 e C4 do sistema complemento em um seguimento após cirurgia bariátrica. Além de avaliar a regressão da inflamação nesses pacientes após cirurgia bariátrica através da análise de comorbidades, biomarcadores de adiposidade e citocinas inflamatórias.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

3.1.1 Grupo de indivíduos obesos

Os pacientes selecionados pela equipe multidisciplinar do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC) para a cirurgia bariátrica no período de agosto de 2014 a novembro de 2015 foram convidados a participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Anexo 1). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade do Estado de Santa Catarina (24279013.7.0000.0121, Anexo 2).

A seleção dos indivíduos se deu de acordo com os seguintes critérios:

Critérios de Inclusão: pacientes que se submeteriam à cirurgia bariátrica no HU-UFSC.

3.1.2 Grupo de indivíduos não-obesos

Indivíduos não-obesos foram convidados a participar do estudo de acordo com os critérios éticos descritos anteriormente.

A seleção dos indivíduos se deu de acordo com os seguintes critérios:

Critérios de Inclusão: indivíduos de ambos os gêneros, entre 18 a 69 anos, com IMC até 25 kg/m², clinicamente saudáveis e sem diagnóstico conhecido de doenças crônicas, autoimunes e/ou infecciosas.

4.2 COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

A coleta foi realizada de acordo com as Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso (2010).

Para o grupo de indivíduos obesos as coletas foram realizadas em quatro momentos. O primeiro, realizado um dia antes da cirurgia, e os demais, 30, 90 e 180 dias após a realização do procedimento cirúrgico. Já para o grupo de indivíduos não-obesos, foi realizada apenas uma coleta.

De cada paciente - em cada momento - foram coletados 8,5 mL de sangue total em 1 (um) tubo seco de 8,5 mL com gel separador (BD

Vacutainer), para a obtenção de soro. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas à 3000 rpm durante 15 minutos. As amostras de soro foram então separadas em alíquotas de 500µL, acondicionadas em tubos *eppendorfs* e armazenados à -80°C.

3.3 DEFINIÇÃO DE COMORBIDADES

A SM foi definida pela presença de três dos critérios a seguir: obesidade abdominal com circunferência de cintura > 102 cm para homens ou > 88 cm para mulheres; triacilglicerol \geq 150 mg/dL; colesterol-HDL < 40 mg/dL para os homens ou < 50 mg/dL para as mulheres; pressão arterial \geq 130/ \geq 85 mmHg e glicemia de jejum \geq 110 mg/dL (ATP III, 2001). Queixas de dor incluíram dores nas articulações e sintomas gastrointestinais, enquanto os distúrbios do sono incluíram síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e ronco.

3.4 DETERMINAÇÃO DE TNF- α , IL-1B, IL-6 E MCP-1

Para a determinação de TNF- α , MCP-1, IL-6 e IL-1 β foram utilizados conjuntos diagnósticos BD OptEIA (Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA). Todos os conjuntos diagnósticos consistiam em ELISA (ensaio imunoenzimático) do tipo sanduíche e foram realizados de acordo com os protocolos fornecidos pelo fabricante. Os cálculos das concentrações foram realizados por interpolação em curvas de calibração (Apêndice A). A sensibilidade dos ensaios foi de 2 pg/mL para TNF- α ; 0,8 pg/mL para IL-1 β ; 2,2 pg/mL para IL-6 e 1,0 pg/mL para MCP-1.

3.5 DETERMINAÇÃO DE LEPTINA, RESISTINA, ADIPONECTINA E GRELINA

Para a determinação de leptina, resistina, adiponectina e grelina foram utilizados conjuntos diagnósticos Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, EUA). Os ensaios de leptina, resistina e adiponectina foram realizados por metodologia de ELISA de captura, já para a determinação de grelina a metodologia utilizada foi de ELISA competitivo. Todos os experimentos foram realizados de acordo com os protocolos fornecidos pelo fabricante. Os cálculos das concentrações foram realizados por interpolação em curvas de calibração (Apêndice A). A sensibilidade dos ensaios foi de 0,002 ng/mL, para leptina; 0,4 ng/mL para resistina; 0,16 ng/mL para grelina e 25 pg/mL para adiponectina.

3.6 DETERMINAÇÃO DE SAA

Para a determinação de SAA, foi utilizado o conjunto diagnóstico Invitrogen (Carlsbad, Califórnia, EUA), pela metodologia de ELISA do tipo sanduíche, de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. Os cálculos das concentrações foram realizados por interpolação em curvas de calibração (Apêndice A) A sensibilidade do ensaio foi de 4 ng/mL.

3.7 DADOS CLÍNICOS E DEMAIS ACHADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES OBESOS

Os dados de idade, peso, altura, presença de comorbidades e uso de medicamentos dos pacientes foram retirados do prontuário físico. Já os dados laboratoriais das determinações de triacilgliceróis, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, glicose, hemoglobina glicada e insulina foram obtidos do prontuário eletrônico, através do número de prontuário de cada paciente.

3.8 DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Os parâmetros bioquímicos avaliados foram: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triacilglicerol e glicose. Estas análises foram realizadas com conjuntos diagnósticos do fabricante Labtest (Lagoa Santa, MG, Brasil) no equipamento COBAS Mira *Plus* (ROCHE diagnostic systems, Indiana, EUA).

Para a determinação de glicose foi utilizado o método colorimétrico de ponto final pela enzima glicose oxidase. As concentrações de triacilglicerol foram determinadas através do método colorimétrico enzimático pela ação da enzima glicerolquinase. O colesterol foi determinado pelo método colorimétrico enzimático, por uma reação conhecida como Reação de Trinder. A determinação de HDL-colesterol foi realizada pelo sistema de precipitação seletiva das lipoproteínas de baixa densidade e muito baixa densidade, seguida da reação de Trinder. Já as concentrações de LDL-colesterol foram calculadas pela fórmula de Friedwald. A sensibilidade dos ensaios é de 0,28 mg/dL para glicose; 3 mg/dL para triacilgliceróis; 0,06 mg/dL para colesterol e 0,12 mg/dL para HDL-colesterol.

Estas análises foram realizadas somente para o grupo de indivíduos não-obesos, já que para o grupo de indivíduos obesos estas análises fazem parte da rotina do HU-UFSC.

3.9 DETERMINAÇÃO DE INSULINA

A determinação de insulina foi realizada pelo método de quimioluminescência. O conjunto diagnóstico utilizado foi o ADVIA Centaur Insulin assay, no equipamento Advia Centaur XP (Siemens, Berlim, Alemanha). A determinação de insulina também foi realizada somente para o grupo de indivíduos não-obesos, já que esse analito faz parte da rotina do HU-UFSC.

3.10 CÁLCULO DO ÍNDICE HOMA-IR

A partir dos dados de glicose e insulina foi calculado o modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) de cada indivíduo, através da fórmula: $HOMA-IR = [(insulina \text{ em jejum em } \mu U/ml) \times (glicose \text{ em jejum em mg/dl})]/405$.

3.11 DETERMINAÇÃO DAS PROTEÍNAS C3 E C4

A determinação de C3 e C4 foi realizada por metodologia imunonefelométrica. O método consiste na dispersão da luz irradiada através de imunocomplexos, onde a intensidade da luz refratada é proporcional à concentração do analito de interesse. Os imunocomplexos são formados por proteínas recobertas de anticorpos específicos anti-C3 e anti-C4 que reagem com o antígeno presente na amostra através de uma reação imunoquímica. O conjunto diagnóstico utilizado foi o N-antisera to Human Complement Factors (C3c, C4) e as determinações foram realizadas no equipamento BN II Nephelometer (Siemens, Berlim, Alemanha).

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A fim de avaliar a simetria das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os resultados obtidos foram expressos em mediana e as diferenças entre o mesmo grupo foram determinadas pelo teste t não paramétrico para amostras pareadas, seguido do teste de Wilcoxon. Já as diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney U. Para as análises de correlação entre variáveis o teste utilizado foi a Correlação de Spearman. O *software* utilizado para as análises foi o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (Chicago, IL, EUA). Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

4.1.1 Grupo de indivíduos obesos

No período de agosto de 2014 a novembro de 2015 foram incluídos no estudo 43 pacientes da Clínica Cirúrgica I do HU-UFSC. Trinta e sete intervenções cirúrgicas foram realizadas pela técnica de *Bypass* gástrico em Y de Roux e seis através de gastrectomia vertical, ambas por laparotomia. As características dos pacientes obesos participantes do estudo estão demonstradas na Tabela 1.

Observou-se que a mediana da idade dos pacientes no pré-operatório foi de 43 anos. Dentre os pacientes analisados, o gênero feminino predominou (86%).

Tabela 1. Caracterização dos pacientes do grupo de indivíduos obesos nos períodos pré e pós-operatórios.

	Pré-operatório	1 mês pós-operatório	3 meses pós-operatório	6 meses pós-operatório
N	43	42	41	40
Idade (anos)	43 (21 – 62)	43 (21 – 62)	43 (21 – 62)	43 (30 – 62)
Gênero (%)	86 (F) 14 (M)	82 (F) 18 (M)	78 (F) 22 (M)	85 (F) 15 (M)
IMC (kg/m ²)	49,1 (37,7 – 67,0)	42,9 (32,2 – 52,8)	39,3 (29,9 – 49,3)	34,9 (20,8 – 48,1)

IMC: índice de massa corporal. F: feminino. M: masculino. Os resultados são apresentados através de medianas. Alguns estão seguidos dos valores mínimo e máximo.

4.1.2 Grupo de indivíduos não-obesos

Foram incluídos no estudo 30 pacientes considerados não-obesos. A mediana das idades dos participantes do grupo controle é de 32, com predomínio para o gênero feminino (80%). As características desses participantes estão demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização do grupo de indivíduos não-obesos.

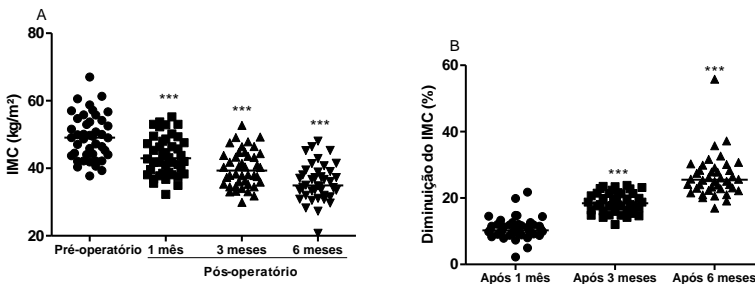
Grupo não-obesos	
N	30
Idade (anos)	32 (24 – 57)
Gênero (%)	80 (F) 20 (M)
IMC (kg/m ²)	21 (17,8 – 25)

IMC: índice de massa corporal. F: feminino. M: masculino. Os resultados são apresentados através de medianas. Alguns estão seguidos dos valores mínimo e máximo.

4.1.3 IMC

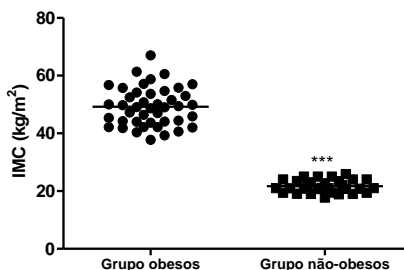
Na análise dos valores de IMC (Figura 3A) observou-se uma diminuição ao longo do acompanhamento, com índices medianos de 49,1 kg/m² no pré-operatório, 42,9 kg/m² após o primeiro mês, 39,3 kg/m² após três meses e 34,9 kg/m² ao final do acompanhamento. A redução mediana do IMC (Figura 3B) no primeiro mês foi de 10,5%, aumentando para 18% após três meses e 25,5% seis meses depois.

Figura 3. Índice de massa corporal (IMC) dos pacientes nos períodos pré e pós-operatório. Teste de Wilcoxon para dados pareados. *** p<0,001.



Além disso, comparando os índices entre os grupos obesos (pré-operatório) e não-obesos (Figura 4), os valores medianos de IMC foram de 49,1 kg/m² e 21 kg/m², respectivamente.

Figura 4. Índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos do grupo obesos (pré-operatório) e não-obesos. Teste de Mann-Whitney U. *** p<0,001.



4.2 EVOLUÇÃO METABÓLICA E PERFIL INFLAMATÓRIO

4.2.1 Comorbidades

Na medida da melhora das comorbidades relacionadas a obesidade, as taxas de remissão de DM2 foram de 51,6% após um e três meses e de 62,4% após seis meses, corroborando a diminuição do uso de hipoglicemiantes orais, que foi de 63,3% no final do seguimento. As taxas de remissão de hipertensão foram de 32,6%, 54% e 64,7% após um, três e seis meses, respectivamente. Além de 54% de redução no uso de anti-hipertensivos após seis meses. Para dislipidemia, as taxas de remissão foram de 43,6%, 64,3% e 79,6%, além de diminuição de 79,6% no uso de medicamentos hipocolesterolêmicos. Ainda observou-se redução no número de indivíduos com síndrome metabólica. Após um mês, a queda foi de 44,4%, após três meses, 56,3% e ao final de seis meses houve redução de 59,7%.

Além disso, houve uma redução de 71,6% dos distúrbios do sono após um e três meses. Após seis meses houve remissão de todos os casos. Quanto as queixas de dor, a diminuição foi de 73,7% no primeiro mês, 75,7% no terceiro mês e 84% no final do seguimento. Os resultados clínicos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Porcentagem de comorbidades durante o acompanhamento dos indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica nos períodos pré e pós-operatórios.

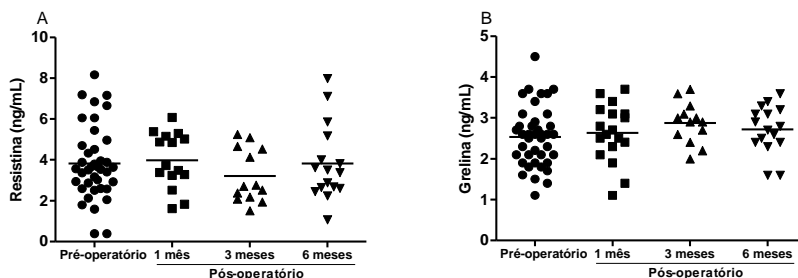
	Pré-operatório	1 mês pós-operatório	3 meses pós-operatório	6 meses pós-operatório
DM2 (%)	44.2	21.4	21.4	16.6
Hipertensão (%)	67.5	45.2	31.0	23.8
Dislipidemia (%)	46.5	26.2	16.6	9.5
SM (%)	55.8	31.0	24.4	22.5
Desordens do sono (%)	72.0	2.4	2.4	0
Queixas de dor (%)	90.7	23.8	22.0	14.6

DM2: diabetes mellitus tipo 2. SM: síndrome metabólica.

4.2.2 Marcadores de adiposidade

Na Figura 5 observa-se os valores das determinações séricas de resistina (A) e grelina (B) nos quatro períodos analisados. Não foi observada diferença relevante para os dois parâmetros, em nenhum dos períodos.

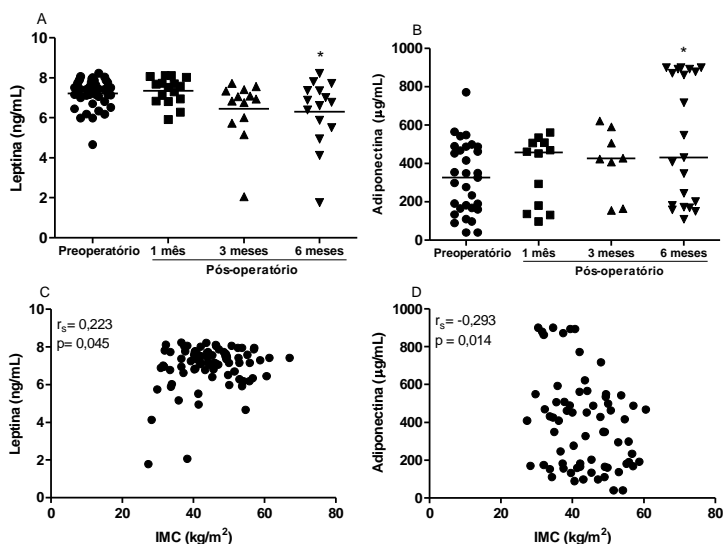
Figura 5. Concentrações séricas de resistina (A) e grelina (B) nos períodos pré e pós-operatório. Sensibilidade: resistina – 0,4 ng/mL; grelina – 0,16 ng/mL.



Na avaliação de leptina e adiponectina (Figura 6), foram observadas diferenças entre o período pré-operatório e seis meses após a cirurgia para ambos. Foi observado um aumento nas concentrações de adiponectina ($p = 0,0479$), enquanto nas concentrações de leptina foi observada diminuição ($p = 0,0171$).

Além disso, observou-se uma correlação negativa entre adiponectina e IMC ($r_s = -0,293$, $p = 0,014$), e uma correlação positiva entre leptina e IMC ($r_s = 0,223$; $p = 0,045$).

Figura 6. Concentrações séricas de leptina (A) e adiponectina (B) nos períodos pré e pós-operatório e Correlação entre leptina e IMC (C) e entre adiponectina e IMC (D). Teste de Wilcoxon para dados pareados e correlação de Spearman. * $p=0,0171$ e $0,0479$, respectivamente. Sensibilidade: leptina - $0,002$ ng/mL; adiponectina - 25 pg/mL.



4.2.3 Citocinas pró-inflamatórias

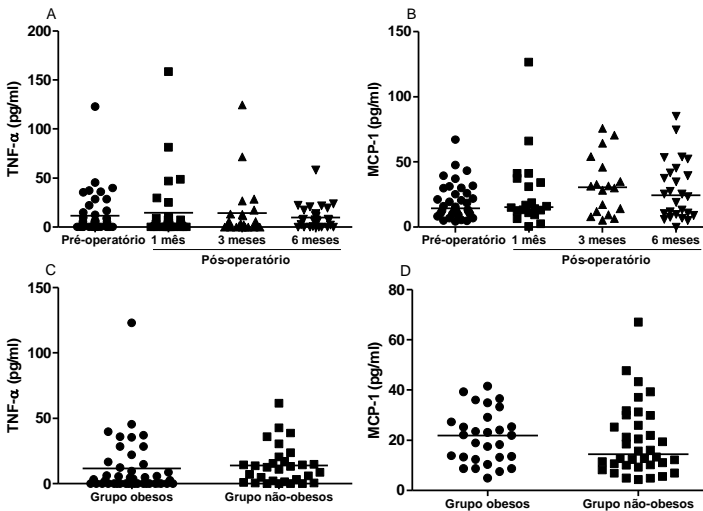
As citocinas analisadas foram TNF- α , MCP-1, IL-6 e IL-1 β , tanto nos períodos pré e pós-operatórios, quanto no grupo de indivíduos não-obesos.

Na análise de interleucinas, tanto IL-6 quanto IL-1 β apresentaram concentrações abaixo do valor de detecção. As baixas concentrações dos dois analitos se deram nos quatro períodos para os indivíduos obesos, bem como nos indivíduos considerados não-obesos.

As concentrações de TNF- α e MCP-1 nos quatro períodos estão demonstradas na figura 7 (A e B, respectivamente). Ainda nesta figura encontra-se a comparação entre as concentrações de TNF- α e MCP-1 no

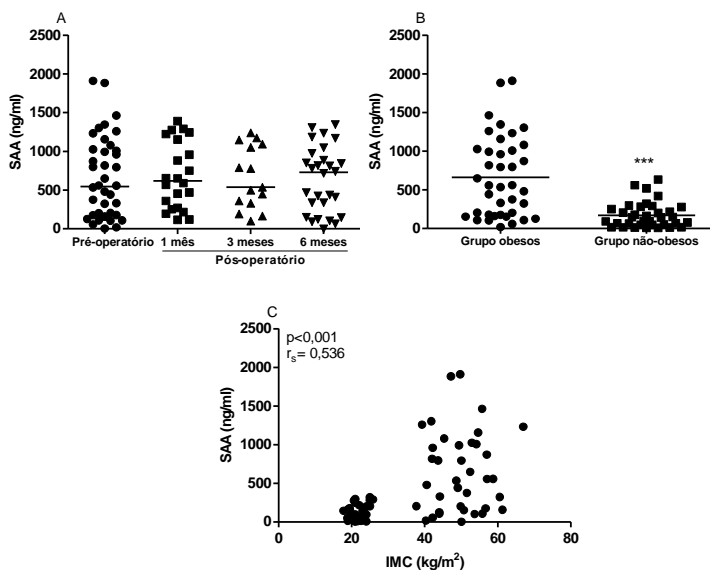
período pré-operatório e o grupo de indivíduos controle (C e D). Nenhuma das quatro análises teve diferença significativa entre os grupos estudados.

Figura 7. Concentrações séricas de TNF- α (A) e MCP-1 (B) nos períodos pré e pós-operatório e comparação das concentrações séricas de TNF- α (C) e MCP-1 (D) dos pacientes no pré-operatório com o grupo de indivíduos não-obesos. Sensibilidade: TNF- α - 2 pg/mL; MCP-1 - 1,0 pg/mL. TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. MCP-1: quimiocina recrutadora de macrófagos.



Os valores de SAA não apresentaram diferenças antes e após a perda de peso. Em contraste, os valores de SAA no grupo de indivíduos obesos comparados aos valores no grupo controle mostraram diferença significativa ($p < 0,001$). Ainda, o SAA foi moderadamente correlacionado com o IMC ($r = 0,536$, $p < 0,001$). Estes resultados são apresentados na Figura 8.

Figura 8. Concentrações séricas de SAA (A) nos períodos pré e pós-operatório, comparação das concentrações séricas de SAA (B) e correlação entre SAA x IMC (C) dos indivíduos do grupo obeso (pré-operatório) e não-obeso. Sensibilidade: SAA - 4 ng/mL. Teste de Mann-Whitney U (B). *** $p < 0,001$. Correlação de Spearman (C). SAA - amilóide sérica A; IMC: índice de massa corporal.



4.3 SISTEMA COMPLEMENTO E SENSIBILIDADE À INSULINA

4.3.1 Parâmetros bioquímicos

Em geral, o metabolismo lipídico melhorou substancialmente seis meses após a cirurgia. O colesterol sérico total foi de 184 mg/dL vs. 168 mg/dL após a cirurgia e o LDL-colesterol de 114 mg/dL vs. 101 mg/dL, respectivamente. O triacilglicerol também reduziu significativamente (148 mg/dL vs. 99 mg/dL, $p=0,0018$) e o HDL-colesterol aumentou de 38 mg/dL para 44 mg/dL ($p=0,0275$). Também foram observadas melhorias na glicemia de jejum ($p=0,0054$) e nas concentrações séricas de insulina e no índice HOMA-IR ($p=0,0078$). Com relação à comparação entre os grupos obesos e não-obesos, observou-se diferença significativa em todos os parâmetros mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros bioquímicos dos indivíduos obesos e não- obesos

Indivíduos obesos									
	Pré-operatório	1 mês pós-operatório	3 meses pós-operatório	6 meses pós-operatório	Grupo não-obesos	p (Pré x 6º mês)	p (obesos x não-obesos)	p correlação HOMA-IR	r_s correlação HOMA-IR
Glicose (mg/dL)	103 (83 - 283)	100 (84 - 219)	96 (77 - 219)	93 (72 - 184)	78 (70 - 108)	0,0054	<0,0001	-	-
Insulina (µU/mL)	23 (6,7 - 83,7)	18 (6,6 - 41,6)	12 (3,3 - 73,9)	10,7 (5,5 - 35,3)	17,6 (4,1 - 52,2)	0,0078	0,0884	-	-
TAG (mg/dL)	148 (80 - 423)	122 (60 - 226)	106 (59 - 169)	99 (37 - 172)	95 (52 - 149)	0,0018	<0,0001	0,0001	0,358
LDL (mg/dL)	114 (56 - 185)	93 (52 - 165)	101 (49 - 154)	101 (62 - 156)	80 (38 - 102)	0,9721	0,0020	0,039	0,207
HDL (mg/dL)	38 (20 - 50)	34 (19 - 43)	42 (29 - 53)	44 (30 - 61)	44 (30 - 61)	0,0275	0,0208	0,696	-0,040
CT (mg/dL)	184 (120 - 245)	137 (108 - 226)	160 (97 - 233)	168 (116 - 219)	138 (66 - 184)	1,0000	0,0004	0,033	0,214
HOMA-IR	6,1 (1,5 - 39,5)	5,4 (1,5 - 17,7)	3,1 (0,7 - 18,6)	2,4 (0,7 - 7,2)	2,8 (0,6 - 8,2)	0,0078	0,0003	-	-

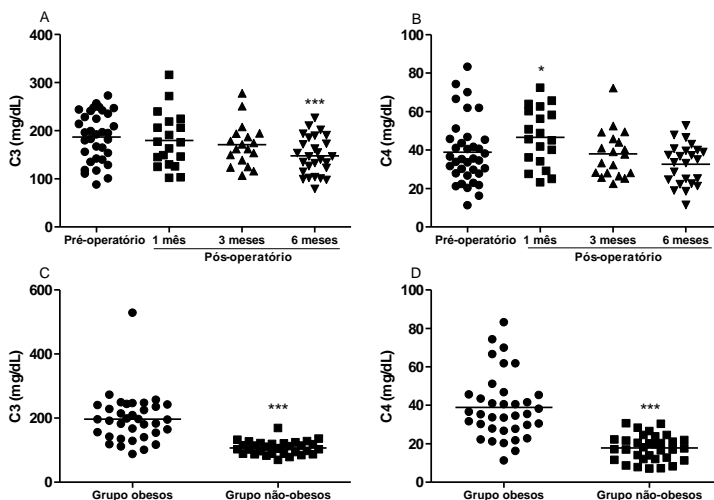
Valores de referência: Glicose (mg/dL): <100 = normal, 100-126 = pré-diabetes e ≥126 = diabetes. Insulina (µU/mL): ≤29,1; TAG: Triacilglicerol (mg/dL): <150 = normal, 150-199 = limítrofe, 200-499 = alto e ≥500 = muito alto. LDL: LDL-colesterol (mg/dL): <100 = ótimo, 100-129 = desejável, 130-159 = limítrofe, 160-189 = alto e ≥190 muito alto. HDL: HDL-colesterol (mg/dL): <40 = baixo e ≥60 = alto. TC: Colesterol total (mg/dL): <200 = desejável, 200-239 = limítrofe e ≥240 = alto. HOMA-IR: Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina. Os resultados são apresentados através de medianas seguidos dos valores mínimo e máximo. $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

4.3.2 Componentes do sistema complemento

Quanto as concentrações de C3 e C4, observaram-se diferenças entre indivíduos obesos e não-obesos ($p < 0,001$). Além disso, as diferenças entre o período pré-operatório e 6 meses após a cirurgia para C3 foram observadas (Figura 9), bem como uma correlação positiva entre o IMC e C3 ($r_s = 0,626$, $p < 0,001$) e o IMC e C4 ($r_s = 0,566$, $p < 0,001$) (Figura 10).

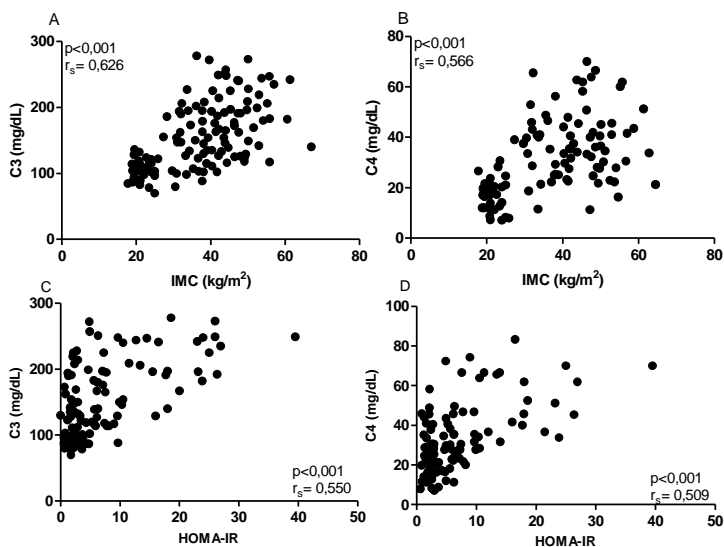
Entretanto, quando estas correlações foram realizadas para os dois grupos separadamente, não foram sustentadas. Não houve correlação entre C3 e IMC nem no grupo de indivíduos não-obesos ($r_s = 0,039$; $p = 0,830$), nem no grupo obesos ($r_s = 0,193$; $p = 0,094$). Bem como entre C4 e IMC no grupo não-obesos ($r_s = -0,088$; $p = 0,640$) e obesos ($r_s = 0,011$; $p = 0,929$) (Tabela 5).

Figura 9. Concentrações séricas de C3 (A) e C4 (B) nos períodos pré e pós-operatório, comparação das concentrações séricas de C3 (C) e C4 (D) entre os grupos de indivíduos obesos e não-obesos. Teste de Wilcoxon para dados pareados (A e B). Teste de Mann-Whitney U (C e D). * $p=0,0373$. *** $p<0,001$. IMC: índice de massa corporal.



Para esclarecer ainda mais a associação das concentrações de C3 e C4 do complemento sérico com perda de peso e sensibilidade à insulina, realizou-se uma análise de correlação entre C3 ou C4 e HOMA-IR e as correlações foram significativas ($r = 0,550$, $p < 0,001$, $r = 0,509$, $p < 0,001$, respectivamente). Os resultados são apresentados na Figura 10.

Figura 10. Correlação entre C3 e IMC (A), C4 e IMC (B), C3 e HOMA-IR (C) e C4 e HOMA-IR (D) dos indivíduos dos grupos obesos e não-obesos. Correlação de Spearman. IMC: Índice de massa corporal.



Também realizamos as correlações entre C3 ou C4 e HOMA-IR separadamente para os grupos obesos e não obesos. Como resultado, a correlação entre HOMA e C3 no grupo não-obesos não acompanhou a tendência ($r_s = 0,040$, $p = 0,874$), enquanto no grupo obeso a correlação foi mantida ($r_s = 0,574$, $p < 0,0001$). A correlação entre HOMA-IR e C4 seguiu significativa tanto para o grupo não-obesos ($r_s = 0,595$, $p = 0,001$) como para o grupo obesos ($r_s = 0,520$, $p < 0,0001$) (Tabela 5).

Tabela 5. Correlações entre C3 ou C4 x IMC ou HOMA-IR nos indivíduos obesos e não- obesos

	r_s	p
C3 x IMC	0,193	0,094
Obesos		
C3 x IMC	0,039	0,830
Não-obesos		
C4 x IMC	0.011	0.929
Obesos		
C4 x IMC	-0.088	0.640
Não-obesos		
C3 x HOMA-IR	0,574	<0,0001
Obesos		
C3 x HOMA-IR	0,040	0,874
Não-obesos		
C4 x HOMA-IR	0,520	<0,0001
Obesos		
C4 x HOMA-IR	0,595	0,001
Não-obesos		

C3: Complemento C3. C4: Complemento C4. IMC: Índice de massa corporal. HOMA-IR: Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina.

5 DISCUSSÃO

Os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica foram avaliados nos períodos pré-operatório e em três períodos após a cirurgia (30, 90 e 180 dias após o procedimento cirúrgico). Corroborando a literatura sobre a técnica cirúrgica mais realizada no mundo, 86% dos indivíduos foram submetidos à técnica de *Bypass* gástrico em Y de Roux, porém, atualmente, cerca de 95% dos procedimentos bariátricos são realizados por via laparoscópica, diferente do observado no HU-UFSC, onde todos os procedimentos são realizados por laparotomia. Além disso, observou-se que a maioria absoluta dos indivíduos é do gênero feminino, concordando com o fato da maior prevalência de obesidade em mulheres, e, principalmente, devido a maior preocupação e cuidado com a saúde e aparência física pelas mulheres, levando ao aumento da procura pelo serviço de saúde. Apesar disso, assim como citado anteriormente, a perda de peso e a melhora das comorbidades é independente da técnica cirúrgica e do gênero do paciente (WHO, 2016; Angrisani *et al.*, 2015; Perrone *et al.*, 2016).

Ao final do acompanhamento houve uma perda de três indivíduos participantes do estudo pertencentes ao grupo submetido à intervenção cirúrgica. Essa perda se deve ao fato de alguns indivíduos não retornarem ao hospital nas datas estabelecidas. Fato esse muito observado quando os pacientes passam a sentir-se bem, estão satisfeitos com a perda de peso e consideram não precisar mais de cuidados médicos.

Conforme o esperado e amplamente relatado na literatura, os achados do presente estudo mostram que a cirurgia bariátrica provoca acentuada perda de peso que leva a uma grande diminuição do IMC. (Courcoulas *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2014; Ashrafian *et al.*, 2015; Pekkarinen *et al.*, 2016). Seis meses após o procedimento, a porcentagem mediana de diminuição do IMC foi de 25,5%.

5.1 MELHORA METABÓLICA E PERFIL INFLAMATÓRIO

Seis meses após o procedimento, a porcentagem de pacientes com hipertensão, dislipidemia e DM2, que são doenças inflamatórias, diminuiu drasticamente, o que leva à conclusão de que a cirurgia bariátrica é um procedimento que contribui para a melhora da inflamação. Além disso, houve uma diminuição na porcentagem de pacientes com SM, distúrbios do sono e queixas de dor. A cirurgia bariátrica também contribuiu para a diminuição dos custos pós-operatórios, uma vez que houve diminuição no uso de medicamentos hipoglicemiantes,

hipocolesterolêmicos e anti-hipertensivos. Esses resultados corroboram a literatura sobre o impacto da cirurgia bariátrica nas principais comorbidades relacionadas ao peso e sobre o uso de medicamentos. Contribuindo com os benefícios da cirurgia bariátrica. Estudos anteriores que avaliaram pacientes submetidos a essa intervenção concluíram que a perda de peso associada à redução das comorbidades leva não só a uma melhora na qualidade de vida, mas também a um aumento na taxa de sobrevivência desses indivíduos (Perry *et al.*, 2008; Cremieux *et al.*, 2010; Lopes *et al.*, 2015).

Concordando com a melhora metabólica após a perda de peso, houve melhora nos biomarcadores de adiposidade leptina e adiponectina. As concentrações de leptina mostraram diminuição seis meses após a cirurgia, em contraste, as concentrações de adiponectina aumentaram no mesmo período. A adiponectina é considerada um fator positivo após a perda de peso, o seu aumento pode estar relacionado com a melhora global do indivíduo, influenciando a melhora de comorbidades tais como DM2 e doenças cardiovasculares, bem como a redução do número de indivíduos portadores de SM. Em contrapartida, a leptina é um fator negativo no contexto da obesidade, uma vez que pode contribuir para a inflamação, exacerbando o estado inflamatório do indivíduo. Por conseguinte, sua diminuição é desejada após uma perda de peso substancial. O perfil desses marcadores é bem conhecido e esse estudo concorda com a literatura existente (Faraj *et al.*, 2003; Kotidis *et al.*, 2006). Além disso, as concentrações de adiponectina foram inversamente correlacionadas com o IMC e as de leptina foram diretamente correlacionadas com o IMC confirmando seu papel como biomarcadores de adiposidade na obesidade.

Por outro lado, mesmo com toda a melhora metabólica dos pacientes, os hormônios resistina e grelina não apresentaram mudanças no decorrer dos meses após a cirurgia. De maneira geral, são observadas diminuições nas quantidades circulantes de resistina após perda de peso e melhora de comorbidades, principalmente DM2, visto que esse hormônio já foi apontado como um grande contribuinte para o estado de resistência à insulina. Assim como a resistina, a grelina também costuma apresentar diminuição uma vez que é produzido e secretado pelo estômago, e há diminuição relevante desse órgão nas duas técnicas cirúrgicas realizadas pelo HU-UFSC (Geloneze *et al.*, 2003; Edwards *et al.*, 2011; Terra *et al.*, 2013).

Além disso, foram investigados os perfis inflamatórios tanto dos pacientes submetidos a cirurgia em todos os períodos, quanto do grupo de indivíduos não-obesos. Na análise das interleucinas 1 β e 6, não foram

encontradas concentrações detectáveis em nenhum momento do acompanhamento, em ambos os grupos. Apesar de IL-6 ser considerada citocina chave no desenvolvimento de DM2 na obesidade, ela se comporta como uma citocina controversa em situações de perda de peso e melhora metabólica e IL-1 β , que é reconhecida como um mediador central da inflamação produzido principalmente por macrófagos costuma apresentar-se aumentado na obesidade (Moschen *et al.*, 2011; Pardina *et al.*, 2012; Rao, 2012).

Nas concentrações de TNF- α e MCP-1 não foram observadas diferenças nos períodos do acompanhamento, bem como entre os grupos de indivíduos obesos e não-obesos. Foi observada somente uma tendência de diminuição de MCP-1 no grupo de indivíduos não-obesos. MCP-1 é uma citocina classicamente aumentada na obesidade, que deveria diminuir com a perda substancial de peso. Já TNF- α , na literatura, também aparece como uma citocina muito controversa. Algumas vezes aparece aumentada, em outras diminuída e em algumas vezes não apresenta mudanças em situações de melhora inflamatória (Illan-Gomez *et al.*, 2012; Pardina *et al.*, 2012; Rao, 2012; Thomsen *et al.*, 2013; Sams *et al.*, 2016).

Na análise de SAA foi observada diferença expressiva entre o grupo de indivíduos obesos e não-obesos, o que indica que SAA seria um excelente marcador de inflamação na obesidade. Com a melhora metabólica dos pacientes após a intervenção bariátrica, espera-se, conseqüentemente uma remissão da inflamação. Porém, nesse estudo, essa remissão não pôde ser avaliada pelas concentrações de SAA, já que não houve diminuição desse marcador seis meses após a cirurgia. Além disso, a tentativa de associação entre SAA e IMC identificou uma correlação positiva entre esses dois marcadores, corroborando a ideia de que SAA seria um bom marcador de adiposidade e inflamação (Catalan *et al.*, 2007; Zhao *et al.*, 2010).

A não mudança nas concentrações dos hormônios e citocinas classicamente diminuídos após perda de peso sinaliza que há uma fonte extra de inflamação que não cessa em seis meses. No fim do acompanhamento, houve melhora nos marcadores clínicos e de adiposidade, mas não de algumas citocinas, indicando que, talvez, a inflamação não esteja ligada somente ao tecido adiposo.

5.2 C3 E C4 COMO MARCADORES DE SENSIBILIDADE À INSULINA

Foram avaliadas as proteínas do sistema complemento C3 e C4 nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e no grupo de indivíduos não-obesos. Os resultados mostraram que C3 e C4 séricos não só foram significativamente maiores em pacientes obesos em comparação com indivíduos não-obesos, como também observou-se uma diminuição significativa de C3 seis meses após a intervenção bariátrica. Além disso, foram encontradas correlações entre C3 ou C4 com HOMA-IR, um modelo de avaliação da resistência à insulina, revelando a estreita relação entre C3 e C4 com resistência à insulina.

Em condições patológicas, é observado o consumo de proteínas do complemento que é relacionado com infecções ou doenças autoimunes. Diferente do observado em pacientes obesos, cujas concentrações de C3 e C4 encontram-se aumentadas. Além disso, as concentrações desses marcadores estão relacionadas à obesidade ou ao IMC (Engstrom *et al.*, 2005; Barbu *et al.*, 2015). Nesse estudo, C3 e C4 foram correlacionados com o IMC apenas quando os grupos obesos e não obesos foram analisados em conjunto. No entanto, diferenças significativas nos componentes do sistema do complemento foram observadas entre o grupo de indivíduos obesos e o grupo de indivíduos não-obesos.

Estudos anteriores com a finalidade de monitorar a variação das concentrações de C3 e C4 associadas à perda de peso após a realização de cirurgia bariátrica mostraram diminuição significativa de C3 e C4 um ano após o procedimento, chegando a concentrações semelhantes às dos controles não-obesos e mantidos até cinco anos após a intervenção (Sakcak *et al.*, 2010; Nestvold *et al.*, 2015; Gomez-Abril *et al.*, 2016). Em um seguimento de pacientes obesos submetidos a dieta com teor calórico muito baixo durante seis semanas, os autores encontraram um aumento significativo na perda de peso e redução nas concentrações de C3, que não foi observado com C4 (Hernandez-Mijares *et al.*, 2012). No presente estudo, observou-se uma diminuição significativa nas concentrações de C3 seis meses após a cirurgia bariátrica, no entanto, as quantidades de C4 não mudaram provavelmente devido ao curto tempo de acompanhamento.

Nas últimas décadas, C3 e C4, em particular C3, tem sido associado a vários eventos metabólicos, incluindo doença cardiovascular, resistência à insulina, DM2 e SM (Engstrom *et al.*, 2005; Muscari *et al.*, 2007). Nesse estudo foram identificadas correlações positivas entre C3 e HOMA-IR e C4 e HOMA-IR, apoiando a ideia de que esses dois marcadores estão relacionados à resistência à insulina e à DM2. Na literatura, não foram encontradas correlações entre C3 ou C4 e HOMA-IR em acompanhamento de pacientes que perderam peso via cirurgia

bariátrica. Foram encontradas apenas associações entre C3 e HOMA-IR (Yang, Y. *et al.*, 2006; Van Oostrom *et al.*, 2007; Hernandez-Mijares *et al.*, 2012; Ursini *et al.*, 2014).

Para contribuir com a inflamação gerada via sistema complemento, na sua via comum, C3 é clivado em C3a e C3b. O fragmento C3a é uma anafilatoxina instável que gera C3a-desArg por via de clivagem de arginina sob a ação da enzima carboxipeptidase N. C3a-desArg participa do transporte de ácidos graxos livres para adipócitos, síntese de triacilglicerol em adipócitos e captação de glicose. A diminuição nas quantidades dessa anafilatoxina já foi relacionada à rápida melhora na resistência à insulina após a cirurgia bariátrica. (Baldo *et al.*, 1993; Ahrén *et al.*, 2003; Yang, Y. *et al.*, 2006; Muscari *et al.*, 2007; Munkonda *et al.*, 2012).

Neste estudo, C3 e C4 correlacionaram-se com IMC somente quando os dois grupos, obesos e não obesos, foram analisados em conjunto. Quando a correlação foi realizada para cada grupo separadamente, a correlação não foi observada. Isto sugere que a correlação entre C3 ou C4 com o IMC ocorreu aleatoriamente e que, de fato, as proteínas C3 e C4 se correlacionam com HOMA-IR, já que as correlações foram mantidas após a separação dos grupos. Acredita-se, então, que somente indivíduos obesos com resistência à insulina teriam concentrações de C3 e C4 aumentadas.

Portanto, este estudo demonstra que as proteínas do sistema do complemento C3 e C4 estão relacionadas ao metabolismo de carboidratos, especialmente a sensibilidade à insulina, através da correlação positiva entre estes dois biomarcadores com HOMA-IR. Além disso, o aumento dos componentes C3 e C4 em indivíduos obesos pode estar ligado à sua produção pelo tecido adiposo e à estimulação de citocinas inflamatórias no fígado. A ligação entre C3 e HOMA-IR pode estar relacionada ao metabólito de C3, C3a-desArg, que está envolvido na captação de glicose. Deste modo, futuramente, as proteínas C3 e C4 poderiam ser bons biomarcadores para o acompanhamento da remissão da resistência à insulina em indivíduos obesos.

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, esse estudo demonstra que a cirurgia bariátrica é um procedimento muito eficiente para a rápida perda de peso, pois promove acentuada melhora metabólica, medida pela melhora geral do perfil lipídico e das concentrações de glicose e insulina seguido de redução no número de pacientes com SM, DM2, dislipidemia e hipertensão.

Além da melhora metabólica, observa-se uma melhora na qualidade de vida desses indivíduos, uma vez que houve diminuição das queixas de dor e dos distúrbios relacionados ao sono.

Da mesma forma, houve melhora significativa nos marcadores de adiposidade adiponectina e leptina, contribuindo assim para a melhora metabólica. No entanto, os hormônios resistina e grelina e as citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 e SAA não foram úteis para avaliar a diminuição do estado inflamatório causado pela obesidade. Porém, SAA se mostrou altamente relacionada à obesidade, uma vez que apresentou concentrações muito maiores no grupo de indivíduos obesos quando comparado aos não-obesos e correlacionou-se com o IMC.

O fato de alguns marcadores não terem sido úteis para verificação da remissão da adiposidade e inflamação pode estar relacionado a uma fonte extra de inflamação que não provém do tecido adiposo.

Ainda, esse estudo demonstra que as proteínas do sistema do complemento C3 e C4 estão relacionadas ao metabolismo dos carboidratos, especialmente a sensibilidade à insulina, através da correlação positiva entre essas duas proteínas com HOMA-IR. Além disso, o aumento dos componentes C3 e C4 em indivíduos obesos pode estar ligado à sua produção pelo tecido adiposo e pelo fígado. O elo entre C3 e HOMA-IR pode ser o metabolito de C3, C3a-desArg, que está envolvido na captação de glicose.

REFERÊNCIAS

- ABDELGADIR, M. et al. Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus. **Diabetol Metab Syndr**, v. 5, n. 1, p. 15, 2013. ISSN 1758-5996. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-5-15> >.
- ABESO, A. B. P. E. D. O. E. D. S. M.-. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 2009.
- AHRÉN, B. et al. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. **International Journal of Obesity**, v. 27, n. 9, p. 1037-1043, 2003-09-01 2003. ISSN 0307-0565. Disponível em: < <http://www.nature.com/ijo/journal/v27/n9/full/0802369a.html> >.
- ANGRISANI, L. et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. **Obes Surg**, v. 25, n. 10, p. 1822-32, Oct 2015. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z> >.
- ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes -- role of the adipokines. **Curr Mol Med**, v. 5, n. 3, p. 333-9, May 2005. ISSN 1566-5240 (Print)1566-5240. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- ARUMUGAM, T. V. et al. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. **Clin Chim Acta**, v. 374, n. 1-2, p. 33-45, Dec 2006. ISSN 0009-8981 (Print)0009-8981. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.06.010> >.
- ASHRAFIAN, H. et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. **Obes Surg**, v. 25, n. 7, p. 1239-50, Jul 2015. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1533-2> >.
- ATP III At-A-Glance: Quick Desk Reference - NHLBI, NIH. 2001. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> >.
- BADOLATO, R. et al. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. **J Exp Med**, v. 180, n. 1, p. 203-9, Jul 1 1994. ISSN 0022-1007 (Print)0022-1007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- BALDO, A. et al. The adipisin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. **J Clin Invest**, v. 92, n. 3, p. 1543-7, Sep 1993. ISSN 0021-9738 (Print)0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci116733> >.
- BARBU, A. et al. The role of complement factor C3 in lipid metabolism. **Mol Immunol**, v. 67, n. 1, p. 101-7, Sep 2015. ISSN 0161-5890. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.027> >.

BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 292, n. 14, p. 1724-37, Oct 13 2004. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.14.1724> >.

BUTRYN, M. L. et al. Pilot Test of an Acceptance-Based Behavioral Intervention to Promote Physical Activity During Weight Loss Maintenance. **Behav Med**, p. 1-11, Apr 21 2016. ISSN 0896-4289 (Print)0896-4289. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1080/08964289.2016.1170663> >.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiol Rev**, v. 84, n. 1, p. 277-359, Jan 2004. ISSN 0031-9333 (Print)0031-9333. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00015.2003> >.

CATALAN, V. et al. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. **Obes Surg**, v. 17, n. 11, p. 1464-74, Nov 2007. ISSN 0960-8923 (Print)0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

CFM, C. F. D. M. **Resolução nº 2.131/15** 2015.

CHALK, M. B. Obesity: addressing a multifactorial disease ☆. v. 15, n. 6, p. 47-49, November-December 2004 2004. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.casemgr.2004.09.001> >.

CHANG, S. H. et al. Bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. **JAMA Surg**, v. 149, n. 3, p. 275-87, Mar 1 2014. ISSN 2168-6254 (Print)2168-6262 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654> >.

CIANFLONE, K.; XIA, Z.; CHEN, L. Y. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. **Biochim Biophys Acta**, v. 1609, n. 2, p. 127-43, Jan 31 2003. ISSN 0006-3002 (Print)0006-3002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

CIANFLONE, K. M. et al. Purification and characterization of acylation stimulating protein. **J Biol Chem**, v. 264, n. 1, p. 426-30, Jan 5 1989. ISSN 0021-9258 (Print)0021-9258. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

CNOP, M. et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia**, v. 46, n. 4, p. 459-69, Apr 2003. ISSN 0012-186X (Print)0012-186x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1074-z> >.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med**, v. 334, n. 5, p. 292-5, Feb 1 1996. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199602013340503> >.

COTTAM, D. R. et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. **Obes Surg**, v. 14, n. 5, p. 589-600, May 2004. ISSN 0960-8923 (Print)0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1381/096089204323093345> >.

COURCOULAS, A. P. et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. **Jama**, v. 310, n. 22, p. 2416-25, Dec 11 2013. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280928> >.

COWBURN, G.; HILLSDON, M.; HANKEY, C. R. Obesity management by life-style strategies. **Br Med Bull**, v. 53, n. 2, p. 389-408, 1997. ISSN 0007-1420 (Print)0007-1420. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

CREMIEUX, P. Y. et al. The impact of bariatric surgery on comorbidities and medication use among obese patients. **Obes Surg**, v. 20, n. 7, p. 861-70, Jul 2010. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-010-0163-6> >.

DAS, U. N. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition**, v. 17, n. 11-12, p. 953-66, Nov-Dec 2001. ISSN 0899-9007 (Print)0899-9007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DAVIS, J. F. et al. Leptin regulates energy balance and motivation through action at distinct neural circuits. **Biol Psychiatry**, v. 69, n. 7, p. 668-74, Apr 1 2011. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.028> >.

DIEPENHORST, G. M.; VAN GULIK, T. M.; HACK, C. E. Complement-mediated ischemia-reperfusion injury: lessons learned from animal and clinical studies. **Ann Surg**, v. 249, n. 6, p. 889-99, Jun 2009. ISSN 0003-4932. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a38f45> >.

DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 98-107, 2011-01-14 2011. ISSN 1474-1733. Disponível em: < <http://www.nature.com/nri/journal/v11/n2/full/nri2925.html> >.

EDWARDS, C. et al. Downregulation of leptin and resistin expression in blood following bariatric surgery. **Surg Endosc**, v. 25, n. 6, p. 1962-8, Jun 2011. ISSN 0930-2794. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-010-1494-z> >.

ENGSTROM, G. et al. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. **Diabetes**, v. 54, n. 2, p. 570-5, Feb 2005. ISSN 0012-1797 (Print)0012-1797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FARAJ, M. et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly

obese subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 4, p. 1594-602, Apr 2003. ISSN 0021-972X (Print)0021-972x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021309> >.

FREDERICH, R. C. et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. **J Clin Invest**, v. 96, n. 3, p. 1658-63, Sep 1995. ISSN 0021-9738 (Print)0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci118206> >.

FRIED, M. et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. **Obes Facts**, v. 6, n. 5, p. 449-68, 2013. ISSN 1662-4025. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1159/000355480> >.

GELONEZE, B. et al. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. **Obes Surg**, v. 13, n. 1, p. 17-22, Feb 2003. ISSN 0960-8923 (Print)0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1381/096089203321136539> >.

GOMEZ-ABRIL, S. A. et al. Short- and Long-Term Effects of Weight Loss on the Complement Component C3 After Laparoscopic Gastric Bypass in Obese Patients. **Obes Surg**, May 3 2016. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2195-z> >.

HATANAKA, E. et al. Interaction between serum amyloid A and leukocytes - a possible role in the progression of vascular complications in diabetes. **Immunol Lett**, v. 108, n. 2, p. 160-6, Feb 15 2007. ISSN 0165-2478 (Print)0165-2478. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2006.12.005> >.

NIH. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. **Am J Clin Nutr**, v. 55, n. 2 Suppl, p. 615s-619s, Feb 1992. ISSN 0002-9165 (Print)0002-9165. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

HEINRICH, P. C.; CASTELL, J. V.; ANDUS, T. Interleukin-6 and the acute phase response. **Biochem J**, v. 265, n. 3, p. 621-36, Feb 1 1990. ISSN 0264-6021 (Print)1470-8728 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

HERNANDEZ-MIJARES, A. et al. Effect of weight loss on C3 and C4 components of complement in obese patients. **Eur J Clin Invest**, v. 42, n. 5, p. 503-9, May 2012. ISSN 0014-2972. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02606.x> >.

HERTLE, E.; VAN GREEVENBROEK, M. M. J.; STEHOUWER, C. D. A. Complement C3: an emerging risk factor in cardiometabolic disease. In: (Ed.). **Diabetologia**, v.55, 2012. p.881-4. ISBN 0012-186X (Print)1432-0428 (Electronic).

HOLCOMB, I. N. et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. In: (Ed.). **EMBO J**, v.19, 2000. p.4046-55. ISBN 0261-4189 (Print)1460-2075 (Electronic).

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860-7, Dec 14 2006. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature05485> >.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, Jan 1 1993. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ILLAN-GOMEZ, F. et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. **Obes Surg**, v. 22, n. 6, p. 950-5, Jun 2012. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-012-0643-y> >.

JERNAS, M. et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. **Faseb j**, v. 20, n. 9, p. 1540-2, Jul 2006. ISSN 0892-6638. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1096/fj.05-5678fje> >.

KASUGA, M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. **J Clin Invest**, v. 116, n. 7, p. 1756-60, Jul 2006. ISSN 0021-9738 (Print)0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci29189> >.

KAUKUA, J. et al. Health-related quality of life in obese outpatients losing weight with very-low-energy diet and behaviour modification: a 2-y follow-up study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27, n. 9, p. 1072-80, Sep 2003. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802366> >.

KAWASAKI, T.; ETOH, R.; YAMASHINA, I. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from rabbit liver. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 81, n. 3, p. 1018-24, Apr 14 1978. ISSN 0006-291X (Print)0006-291x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, n. 6762, p. 656-660, 1999-12-09 1999. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.nature.com/nature/journal/v402/n6762/abs/402656a0.html> >.

KOTIDIS, E. V. et al. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment--a prospective study. **Obes Surg**, v. 16, n. 11, p. 1425-32, Nov 2006. ISSN 0960-8923 (Print)0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1381/096089206778870058> >.

LAU, D. C.; TEOH, H. Impact of Current and Emerging Glucose-Lowering Drugs on Body Weight in Type 2 Diabetes. **Can J Diabetes**, v. 39 Suppl 5, p. S148-54, Dec 2015. ISSN 1499-2671. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2015.09.090> >.

LOPES, E. C. et al. Is Bariatric Surgery Effective in Reducing Comorbidities and Drug Costs? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Obes Surg**, v. 25, n. 9, p. 1741-9, Sep 2015. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1777-5> >.

MATSUSHIMA, K. et al. Purification and characterization of a novel monocyte chemotactic and activating factor produced by a human myelomonocytic cell line. **J Exp Med**, v. 169, n. 4, p. 1485-90, Apr 1 1989. ISSN 0022-1007 (Print)0022-1007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MATSUSHITA, M. et al. Proteolytic activities of two types of mannose-binding lectin-associated serine protease. **J Immunol**, v. 165, n. 5, p. 2637-42, Sep 1 2000. ISSN 0022-1767 (Print)0022-1767. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MINTEER, D.; MARRA, K. G.; RUBIN, J. P. Adipose-derived mesenchymal stem cells: biology and potential applications. **Adv Biochem Eng Biotechnol**, v. 129, p. 59-71, 2013. ISSN 0724-6145 (Print)0724-6145. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1007/10_2012_146 >.

MORA, S.; PESSIN, J. E. An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 18, n. 5, p. 345-56, Sep-Oct 2002. ISSN 1520-7552 (Print)1520-7552. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.321> >.

MORGAN, B. P. Regulation of the complement membrane attack pathway. **Crit Rev Immunol**, v. 19, n. 3, p. 173-98, 1999. ISSN 1040-8401 (Print)1040-8401. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MORINO, M. et al. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. **Ann Surg**, v. 246, n. 6, p. 1002-7; discussion 1007-9, Dec 2007. ISSN 0003-4932 (Print)0003-4932. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815c404e> >.

MOSCHEN, A. R. et al. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. **Mol Med**, v. 17, n. 7-8, p. 840-5, 2011. ISSN 1076-1551. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2010.00108> >.

MULLER, T. D. et al. Ghrelin. **Mol Metab**, v. 4, n. 6, p. 437-60, Jun 2015. ISSN 2212-8778. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005> >.

MUNKONDA, M. N. et al. Acylation stimulating protein reduction precedes insulin sensitization after BPD-DS bariatric surgery in severely obese women. **Nutrition &**

Diabetes, v. 2, n. 8, 2012-08-01 2012. ISSN false. Disponível em: < <http://www.nature.com/nutd/journal/v2/n8/full/nutd201213a.html> >.

MUSCARI, A. et al. Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population. **Diabetes Care**, v. 30, n. 9, p. 2362-8, Sep 2007. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0637> >.

MYERS, M. G.; COWLEY, M. A.; MUNZBERG, H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. **Annu Rev Physiol**, v. 70, p. 537-56, 2008. ISSN 0066-4278 (Print)0066-4278. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707> >.

NAGAYA, N. et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 280, n. 5, p. R1483-7, May 2001. ISSN 0363-6119 (Print)0363-6119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

NAKAZATO, M. et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**, v. 409, n. 6817, p. 194-8, Jan 11 2001. ISSN 0028-0836 (Print)0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/35051587> >.

NESTVOLD, T. K. et al. Lifestyle changes followed by bariatric surgery lower inflammatory markers and the cardiovascular risk factors C3 and C4. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 13, n. 1, p. 29-35, Feb 2015. ISSN 1540-4196. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1089/met.2014.0099> >.

NETAM, R. et al. Interleukin-6, vitamin D & diabetes risk-factors modified by a short-term yoga-based lifestyle intervention in overweight/obese individuals. **Indian J Med Res**, v. 141, n. 6, p. 775-82, Jun 2015. ISSN 0971-5916 (Print)0971-5916. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.4103/0971-5916.160698> >.

NIETO-VAZQUEZ, I. et al. Dual Role of Interleukin-6 in Regulating Insulin Sensitivity in Murine Skeletal Muscle. In: (Ed.). **Diabetes**, v.57, 2008. p.3211-21. ISBN 0012-1797 (Print)1939-327X (Electronic).

NILSSON, B. et al. C3 and C4 are strongly related to adipose tissue variables and cardiovascular risk factors. **Eur J Clin Invest**, v. 44, n. 6, p. 587-96, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12275> >.

ONAT, A. et al. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. **Clin Chim Acta**, v. 412, n. 13-14, p. 1171-9, Jun 11 2011. ISSN 0009-8981. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.03.005> >.

OUCHI, N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v. 100, n. 25, p. 2473-6, Dec 21-28 1999. ISSN 0009-7322 (Print)0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

OUCHI, N. et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. **Hypertension**, v. 42, n. 3, p. 231-4, Sep 2003. ISSN 0194-911x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.0000083488.67550.b8> >.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 2, p. 85-97, Feb 2011. ISSN 1474-1733. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nri2921> >.

PAJVANI, U. B. et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. **J Biol Chem**, v. 278, n. 11, p. 9073-85, Mar 14 2003. ISSN 0021-9258 (Print)0021-9258. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M207198200> >.

PARDINA, E. et al. Only C-reactive protein, but not TNF-alpha or IL6, reflects the improvement in inflammation after bariatric surgery. **Obes Surg**, v. 22, n. 1, p. 131-9, Jan 2012. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-011-0546-3> >.

PEITSCH, M. C.; TSCHOPP, J. Assembly of macromolecular pores by immune defense systems. **Curr Opin Cell Biol**, v. 3, n. 4, p. 710-6, Aug 1991. ISSN 0955-0674 (Print)0955-0674. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PEKKARINEN, T. et al. Long-Term Effect of Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Severe Obesity: Do Preoperative Weight Loss and Binge Eating Behavior Predict the Outcome of Bariatric Surgery? **Obes Surg**, v. 26, n. 9, p. 2161-7, Sep 2016. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2090-7> >.

PERRONE, F. et al. Gender Influence on Long-Term Weight Loss and Comorbidities After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Prospective Study With a 5-Year Follow-up. **Obes Surg**, v. 26, n. 2, p. 276-81, Feb 2016. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1746-z> >.

PERRY, C. D. et al. Survival and changes in comorbidities after bariatric surgery. **Ann Surg**, v. 247, n. 1, p. 21-7, Jan 2008. ISSN 0003-4932 (Print)0003-4932. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318142cb4b> >.

PILLEMER, L. et al. The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. **Science**, v. 120, n. 3112, p. 279-85, Aug 20 1954. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

POITOU, C. et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. **Diabetologia**, v. 48, n. 3, p. 519-28, Mar 2005.

ISSN 0012-186X (Print)0012-186x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1654-6> >.

RAJALA, M. W. et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. In: (Ed.). **J Clin Invest**, v.111, 2003. p.225-30. ISBN 0021-9738 (Print).

RAO, S. R. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. **Inflamm Res**, v. 61, n. 8, p. 789-807, Aug 2012. ISSN 1023-3830. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-012-0473-3> >.

RIEUSSET, J. et al. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. **Diabetes**, v. 53, n. 9, p. 2232-41, Sep 2004. ISSN 0012-1797 (Print)0012-1797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ROSC, D. et al. CRP, but not TNF-alpha or IL-6, decreases after weight loss in patients with morbid obesity exposed to intensive weight reduction and balneological treatment. **J Zhejiang Univ Sci B**, v. 16, n. 5, p. 404-11, May 2015. ISSN 1673-1581. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1400219> >.

SAKCAK, I. et al. Comparison of early and late changes in immunoglobulins and acute phase reactants after laparoscopic adjustable gastric banding in patients with morbid obesity. **Obes Surg**, v. 20, n. 5, p. 610-5, May 2010. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-009-0061-y> >.

SAMS, V. G. et al. Effect of bariatric surgery on systemic and adipose tissue inflammation. **Surg Endosc**, v. 30, n. 8, p. 3499-504, Aug 2016. ISSN 0930-2794. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4638-3> >.

SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D. J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 100, n. 12, p. 7265-70, Jun 10 2003. ISSN 0027-8424 (Print)0027-8424. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1133870100> >.

SARVAS, J. L.; KHAPER, N.; LEES, S. J. The IL-6 Paradox: Context Dependent Interplay of SOCS3 and AMPK. **J Diabetes Metab**, v. Suppl 13, 2013. ISSN 2155-6156 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.s13-003> >.

SBCBM. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. 2017. Disponível em: < <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-laparoscopica/> >

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 424**, 2013.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 116, n. 7, p. 1793-801, Jul 2006. ISSN 0021-9738 (Print)0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci29069> >.

SHUKLA, A. P.; BUNIAK, W. I.; ARONNE, L. J. Treatment of obesity in 2015. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 35, n. 2, p. 81-92, Mar-Apr 2015. ISSN 1932-7501. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/hcr.0000000000000112> >.

SMITH, M. D. et al. Thirty-day mortality after bariatric surgery: independently adjudicated causes of death in the longitudinal assessment of bariatric surgery. **Obes Surg**, v. 21, n. 11, p. 1687-92, Nov 2011. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-011-0497-8> >.

SOCIETY, O. What is Obesity. 2016. Disponível em: < <http://www.obesity.org/resources/facts-about-obesity/what-is-obesity> >.

STEPPAN, C. M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, n. 6818, p. 307-12, Jan 18 2001. ISSN 0028-0836 (Print)0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/35053000> >.

TERRA, X. et al. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. **Obes Surg**, v. 23, n. 11, p. 1790-8, Nov 2013. ISSN 0960-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-013-1033-9> >.

THOMSEN, S. B. et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial levels of the inflammatory markers YKL-40 and MCP-1 in patients with type 2 diabetes and glucose tolerant subjects. **J Obes**, v. 2013, p. 361781, 2013. ISSN 2090-0708. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2013/361781> >.

THURMAN, J. M.; HOLERS, V. M. The central role of the alternative complement pathway in human disease. **J Immunol**, v. 176, n. 3, p. 1305-10, Feb 1 2006. ISSN 0022-1767 (Print)0022-1767. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

TRAYHURN, P.; BEATTIE, J. H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. **Proc Nutr Soc**, v. 60, n. 3, p. 329-39, Aug 2001. ISSN 0029-6651 (Print)0029-6651. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

TSCHOP, M.; SMILEY, D. L.; HEIMAN, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**, v. 407, n. 6806, p. 908-13, Oct 19 2000. ISSN 0028-0836 (Print)0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/35038090> >.

URSINI, F. et al. Serum complement C3 correlates with insulin resistance in never treated psoriatic arthritis patients. **Clin Rheumatol**, v. 33, n. 12, p. 1759-64, Dec 2014. ISSN 0770-3198. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2366-4> >.

VAN OOSTROM, A. J. et al. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. **Atherosclerosis**, v. 190, n. 1, p. 167-73, Jan 2007. ISSN 0021-9150 (Print)0021-9150. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.009> >.

VARADY, K. A. et al. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. **Metabolism**, v. 58, n. 8, p. 1096-101, Aug 2009. ISSN 0026-0495. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.04.010> >.

VISSER, M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **Jama**, v. 282, n. 22, p. 2131-5, Dec 8 1999. ISSN 0098-7484 (Print)0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WEBER, M. et al. Laparoscopic gastric bypass is superior to laparoscopic gastric banding for treatment of morbid obesity. **Ann Surg**, v. 240, n. 6, p. 975-82; discussion 982-3, Dec 2004. ISSN 0003-4932 (Print)0003-4932. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1796-808, Dec 2003. ISSN 0021-9738 (Print)0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci19246> >.

WHO | Obesity. **WHO**, 2014-09-05 10:57:31 2014. Disponível em: < <http://www.who.int/topics/obesity/en/> >.

WHO | Diabetes. **WHO**, 2016-11-08 09:31:17 2016a. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> >.

WHO | Obesity and overweight. **WHO**, 2016-06-27 10:51:11 2016b. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> >.

YADAV, A.; KATARIA, M. A.; SAINI, V. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clin Chim Acta**, v. 417, p. 80-4, Feb 18 2013. ISSN 0009-8981. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007> >.

YANG, R. Z. et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. **PLoS Med**, v. 3, n. 6, p. e287, Jun 2006. ISSN 1549-1277. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030287> >.

YANG, Y. et al. Relationships among acylation stimulating protein, adiponectin and complement C3 in lean vs obese type 2 diabetes. **Int J Obes (Lond)**, v. 30, n. 3, p. 439-46, Mar 2006. ISSN 0307-0565 (Print)0307-0565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803173> >.

YONESHIRO, T. et al. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 9, p. 1755-60, Sep 2011. ISSN 1930-7381. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.125> >.

YUASA, S. et al. MCP-1 gene A-2518G polymorphism and carotid artery atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 86, n. 3, p. 193-8, Dec 2009. ISSN 0168-8227. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.09.001> >.

YUDKIN, J. S. et al. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction. 1999-04-01 1999. Disponível em: < <http://atvb.ahajournals.org/content/19/4/972> >.

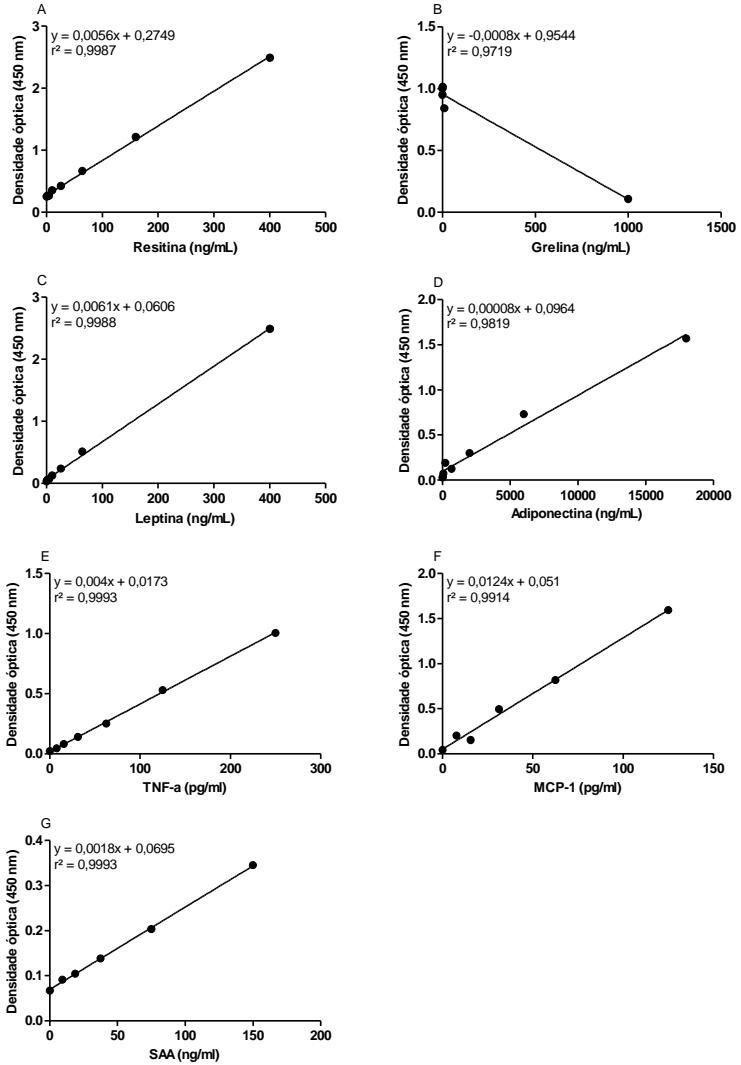
ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-32, Dec 1 1994. ISSN 0028-0836 (Print)0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/372425a0> >.

ZHANG, Z. et al. Resistin, Obesity, and Cancer. p. 187-233, 2016. Disponível em: < http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-41677-9_9 >.

ZHAO, Y. et al. Association between serum amyloid A and obesity: a meta-analysis and systematic review. **Inflamm Res**, v. 59, n. 5, p. 323-34, May 2010. ISSN 1023-3830. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-010-0163-y> >.

APÊNDICE A – Curvas de Calibração

Figura 1 – Curvas de calibração



Fonte: desenvolvido pelo autor

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O(a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Antes de decidir se deseja participar, é importante que o(a) Senhor(a) entenda porque esta pesquisa está sendo realizada. Por favor, leia com atenção todas as informações e se desejar, discuta com sua família, para que a sua participação possa ser uma decisão bem informada.

Este impresso contém informações para a participação voluntária do(a) Senhor(a) neste estudo, que servirá para avaliar os melhores exames a serem realizados durante o tratamento da obesidade. A obesidade grave é tratada com cirurgia de redução de estômago e de modificação do intestino. O acompanhamento por diversos médicos se faz necessário antes e depois do procedimento. Mas, atualmente, o acompanhamento de exames de laboratório (os exames de sangue) desses pacientes precisa ser melhorado para que o tratamento seja eficiente. A fim de avaliar os melhores exames laboratoriais no acompanhamento nos períodos antes e depois da cirurgia bariátrica no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo intitulado “Acompanhamento de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica: aspectos laboratoriais nos períodos pré e pós operatório”.

Qual objetivo deste estudo? Nós esperamos que este estudo ajude no acompanhamento dos pacientes que fazem a cirurgia para o tratamento da obesidade para a diminuição das complicações e os custos hospitalares neste serviço de saúde.

Eu tenho que participar? Cabe ao Senhor(a) decidir se irá ou não participar. Mesmo que o(a) Senhor(a) não queira participar do estudo, o(a) Senhor(a) não terá nenhuma desvantagem em relação ao tratamento médico e aos cuidados que tenha direito a receber. Se decidir participar, o(a) Senhor(a) irá assinar este Termo de Consentimento. Mesmo após ter assinado, é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no HU/UFSC. Caso aceite participar, será coletada uma amostra de sangue do(a) Senhor(a) no HU/UFSC para avaliação laboratorial. Além disso, seus dados de prontuário serão utilizados para a pesquisa.

Existem riscos ou desconfortos associados com a participação? Sim, existem os riscos de procedimentos de coleta de sangue, possíveis

constrangimentos durante a entrevista e/ou quebra de confidencialidade dos dados coletados. No entanto, estes riscos serão potencialmente reduzidos pelos pesquisadores: A coleta de sangue será realizada em ambiente adequado e pela equipe da pesquisa que tomará todos os cuidados necessários para que o (a) Senhor(a) tenha o mínimo de desconforto. Apesar disto, poderá haver a possibilidade de formação de hematoma (manchas escuras) e sensação dolorosa no local da coleta. Se isso acontecer, a equipe da pesquisa tomará as medidas necessárias para diminuir este desconforto. A entrevista para a coleta de algumas informações (uso de medicamentos, hábitos alimentares e situação socioeconômica) será realizada em ambiente tranquilo e discreto, sempre respeitando a individualidade e as necessidades de cada paciente. Será assegurado o direito a não responder a qualquer pergunta se achar que ela é muito pessoal ou se sentir desconfortável em falar. Os dados retirados do prontuário médico serão armazenados e manuseados com todo cuidado somente pelos pesquisadores para reduzir o risco de quebra de sigilo.

Meus dados serão divulgados? Se o(a) Senhor(a) estiver de acordo em participar do estudo, as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde. Apenas o pesquisador e os colaboradores terão acesso aos dados. Não serão tiradas fotos, nem realizadas filmagens ou qualquer tipo de gravação. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Quais são os benefícios esperados com a pesquisa para o participante? Mesmo que o(a) senhor(a) não se beneficie diretamente com os resultados da pesquisa, informo-lhe que estes resultados poderão contribuir futuramente para melhor compreensão do processo de emagrecimento e essas informações poderão contribuir para uma melhor abordagem clínica e laboratorial dos pacientes que fazem a cirurgia bariátrica. Ainda, todos os resultados dos exames que iremos realizar serão disponibilizados ao(a) Senhor(a) e, se necessário, será (a) o senhor (a) será encaminhado para a equipe médica da Unidade do HU/UFSC para acompanhamento.

Terei custos se participar? Não há despesas pessoais para o(a) Senhor(a) em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação na pesquisa.

ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética (CEPSH)



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DE SANTA CATARINA - UDESC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA:
ASPECTOS LABORATORIAIS NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO

Pesquisador: Fabíola Branco Filippin Monteiro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 24279013.7.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 701.185

Data da Relatoria: 26/06/2014

Apresentação do Projeto:

Esse projeto encontra-se na Versão 3 para adequações de pendências. Anteriormente submetido no CEP da UFSC. Trata o processo de um projeto submetido à Chamada Pública FAPESC número 07/2013 MS DECIT/CNPq/SES-SC. Sob coordenação da Dr^a Fabíola Branco Filippin-Monteiro, do Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, que assina a folha de rosto como responsável, junto com o diretor do Hospital Universitário da UFSC.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar analitos séricos envolvidos no processo fisiopatológico da obesidade e acompanhá-los durante o processo de reversão da obesidade e de suas comorbidades por meio de aspectos relacionados:

- (i) à inflamação crônica e persistente decorrente da hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo e,
- (ii) as consequências da perda de peso do ponto de vista das adipocinas e citocinas pró-inflamatórias.

Ainda, a partir desta avaliação, elaborar um acompanhamento laboratorial longitudinal dos

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007

Bairro: Itacorubi

CEP: 88.035-001

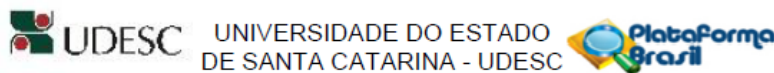
UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3321-8195

Fax: (48)3321-8195

E-mail: cepsh.reitoria@udesc.br



Continuação do Parecer: 701.185

biomarcadores relevantes ao processo de reversão da obesidade após cirurgia bariátrica de pacientes com obesidade grau III e obesidade mórbida.

Objetivos Secundários:

Determinar as concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios e adipocinas no soro dos pacientes nos períodos pré e pós-operatório; Identificar as comorbidades dos pacientes a partir de biomarcadores laboratoriais e reavaliá-los após a cirurgia bariátrica em períodos previamente definidos; Estimar os custos relacionados ao acompanhamento laboratorial dos marcadores gerais e específicos obesidade e de sua reversão após intervenção cirúrgica; Propor um acompanhamento laboratorial direcionado ao processo de obesidade e de suas comorbidades.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No Projeto Básico da Plataforma Brasil e no TCLE é informado sobre os riscos para os indivíduos participantes da pesquisa, descrevendo-os, bem como as medidas que serão adotadas visando minimizá-los.

Os benefícios são descritos no TCLE como sendo indiretos se considerado o sujeito da pesquisa, uma vez que os "resultados poderão contribuir futuramente para melhor compreensão do processo de emagrecimento e essas informações poderão contribuir para uma melhor abordagem clínica e laboratorial dos pacientes que fazem a cirurgia bariátrica" conclui a pesquisadora. Entretanto, ao realizar a leitura do projeto é possível observar de que haverá benefício direto através dos testes diagnósticos que a pesquisadora propõe efetuar e na afirmação de que esses (testes) poderão indicar novas abordagens terapêuticas. Entretanto, menciona de que o participante receberá os resultados dos exames de sangue e se necessário será encaminhado a equipe médica do HU/UFSC, fazendo entender que se trata de um benefício direto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta mérito acadêmico/científico, sendo relevante para a promoção da saúde e prevenção de doenças na área da saúde pública. Encontra-se bem estruturado metodologicamente. Informa que a seleção dos sujeitos da pesquisa, divididos em dois grupos, assim descritos: Grupo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica = 80 sujeitos com a intervenção de coleta de amostra - sangue e o Grupo de indivíduos saudáveis: 40 sujeitos também com a intervenção através da Coleta de amostra - sangue.

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007

Bairro: Itacorubi

CEP: 88.035-001

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3321-8195

Fax: (48)3321-8195

E-mail: cepsh.reitoria@udesc.br



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DE SANTA CATARINA - UDESC



Continuação do Parecer: 701.185

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam na Plataforma os documentos solicitados para a submissão do projeto:

- 1) Folha de rosto devidamente assinada;
- 2) Formulário Projeto da Pesquisa - PB, sem nomear os riscos aos sujeitos participantes da pesquisa; não menciona como e onde serão recrutados os sujeitos saudáveis (40) participantes;
- 3) Projeto de Pesquisa estruturado na íntegra;
- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido atendendo ao Parecer CONSUBSTANCIADO do CEP/UFSC;
- 5) Declaração de concordância expedida pela instituição;
- 6) A carta resposta ao CEP sobre as adequações solicitadas no Parecer Consubstanciado número 550.795 emitido em 10/03/2014.
- 7) Carta resposta ao CEP/UDESC sobre as adequações solicitadas no Parecer Consubstanciado Nº 694.974 emitido em 13/06/2014.

Recomendações:

Sem recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

CUMPRIMENTO AS PENDÊNCIAS:

De acordo com a Resolução 466/2012 em relação à elaboração do TCLE, devem ser observadas as seguintes condições: Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo. A análise de risco é componente imprescindível à análise ética, dela decorrendo o plano de monitoramento que deve ser oferecido pelo Sistema CEP/CONEP em cada caso específico.

#apesar de ter sido elaborado um novo TCLE, este afirma que "não há riscos além do desconforto da coleta de sangue", desconsiderando outros riscos previstos pela Resolução 466/2012. **PENDÊNCIA CUMPRIDA** - nas adequações do novo TCLE os riscos são informados e descritas todas as medidas de (dis)estresse que serão tomadas caso ocorra algum desconforto durante a pesquisa na fase de coleta dos dados.

CUMPRIMENTO DAS NOVAS PENDÊNCIAS:

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.035-001
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3321-8195 Fax: (48)3321-8195 E-mail: cepsh.reitoria@udesc.br



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DE SANTA CATARINA - UDESC



Continuação do Parecer: 701.185

a) Informar no Projeto Básico da Plataforma Brasil os riscos e as medidas que serão tomadas para minimizá-los, tal como constatado no TCLE; **PENDÊNCIA CUMPRIDA** ao informar no protocolo do Projeto Básico o risco inerentes à coleta de sangue e pela entrevista. Descrito quais os desconfortos físicos e emocionais derivados no momento da coleta dos dados, bem como as medidas que serão tomadas visando minimizar ao máximo tais desconfortos.

b) Descrever o local e como serão selecionados os sujeitos saudáveis informado na proposta e no Grupo ID - **PENDÊNCIA CUMPRIDA**. Descrição feita no Projeto detalhado campo: Seleção e recrutamento dos indivíduos voluntários - Indivíduos saudáveis. Informa de que a seleção será efetuada àqueles pertencentes à Comunidade Universitária e serão convidados pela equipe técnica do projeto a participar do estudo pela equipe técnica do projeto e se aceitarem participar da pesquisa, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

c) Caracterizar e justificar o uso de sujeitos saudáveis - **PENDÊNCIA CUMPRIDA**. Justificativa encontra-se no Projeto detalhado.

d) Rever e inserir no TCLE e no Projeto Básico, por tratar-se de Teste Diagnóstico, os encaminhamentos imediatos dos resultados laboratoriais (sangue) para o médico do paciente e ao próprio paciente, visando atender a Resolução 251/97 item 3.2.i que dispõe sobre pesquisa na área temática de novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos: "o pesquisador responsável deverá dar acesso aos resultados de exame e de tratamento ao médico do paciente e ou próprio paciente sempre que solicitado e ou indicado" solicita-se inserir essa informação ao TCLE e no Projeto Básico. **PENDÊNCIA CUMPRIDA**. Descrito na projeto detalhado, no projeto básico e no de que o participante receberá os resultados do exame de sangue, assim informado; "todos os resultados dos exames que iremos realizar serão disponibilizados ao(a) Senhor(a) e, se necessário, será (a) o senhor (a) será encaminhado para a equipe médica da Unidade do HU/UFSC para acompanhamento".

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Madre Benvenutta, 2007

Bairro: Itacorubi

CEP: 88.035-001

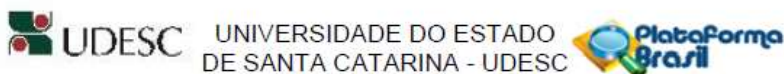
UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3321-8195

Fax: (48)3321-8195

E-mail: cepsh.reitoria@udesc.br



Continuação do Parecer: 701.165

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado Aprova o Parecer da Relatoria.

FLORIANOPOLIS, 27 de Junho de 2014

Assinado por:
Luciana Dornbusch Lopes
(Coordenador)

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007
Bairro: Itacorubi **CEP:** 88.035-001
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3321-8195 **Fax:** (48)3321-8195 **E-mail:** cepsh.reitoria@udesc.br