CATÓLICA
UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | PORTO
Instituto de Ciências da Saúde

Inflamação e eritropoiese: efeito da perda de peso associado à cirurgia de banda gástrica

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de mestre em
Análises Clínicas e Saúde Pública-especialidade de Hematologia e Imunohemoterapia

por

João Vasco Ferreira e Sousa Lima dos Santos

Sob orientação:
Prof. Doutor Elísio Costa
Dr. Luís Monteiro

PORTO
DEZEMBRO 2012

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS I

RESUMO II

ABSTRACT III

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS IV

ÍNDICE DE FIGURAS VI

ÍNDICE DE TABELAS VII

1. Introdução 1

1.1 Prevalência mundial da obesidade 4

1.1.1 Etiologia da obesidade 6

1.1.2 Aspetos psicológicos 8

1.2 Obesidade e inflamação 8

1.3 Metabolismo lipídico 13

1.4 Metabolismo do ferro 14

1.4.1 Hepcidina e Ferroportina 15

1.4.2 Efeito da inflamação na homeostase do ferro 18

1.4.3 Desiquilíbrio da homeostase do ferro 20

1.4.4 Importância no sistema imune 20

1.4.5 Diagnóstico da deficiência funcional de ferro 21

1.5 Cirurgia bariátrica 22

1.5.1 Banda gástrica..... 23

2. Objetivos 27

3. Materiais e métodos 31

3.1 População e amostra 33

3.2 Avaliação analítica 34

3.3 Análise de dados..... 35

4. Resultados 37

5. Discussão..... 47

6. Conclusão..... 53

7. Referências bibliográficas..... 57

AGRADECIMENTOS

À minha querida esposa e à menina maravilhosa, foi por vocês e pelo vosso amor que consegui.

Ao meu pai, mãe e irmã, com eles sempre ao meu lado nada é impossível.

Ao Prof. Dr. Elísio Costa pela disponibilidade real e permanente.

Ao Dr. Luís Monteiro e Dr. Paulo Baldaque por acreditarem e pelo interesse sempre demonstrado.

Ao Dr. Jorge Saavedra, Técnicos de Análises Clínicas e Saúde Pública e restantes profissionais do serviço de Patologia Clínica do Hospital da Prelada - Dr. Domingos Braga da Cruz, que direta ou indiretamente participaram neste trabalho.

A todos os funcionários da Santa Casa da Misericórdia do Porto- Hospital da Prelada- Dr. Domingos Braga da Cruz- que, pela colaboração disponibilizada tornaram possível a realização deste trabalho.

À memória dos meus avós.

RESUMO

A experiência científica indica que o estado de inflamação crónico tem um papel crucial na patogénese da disfunção metabólica relacionada com a obesidade. Este estudo tem como objetivo avaliar as alterações no processo inflamatório, metabolismo do ferro, eritropoiese, e perfil lipídico, associadas à perda de peso após cirurgia de banda gástrica.

Foram avaliados 46 doentes antes e 3 meses após cirurgia de banda gástrica. Foi efetuado um inquérito com registo dos dados antropométricos, índice de massa corporal (IMC) e registo da presença de comorbilidades. Foi ainda efetuado hemograma completo, doseamento do ferro sérico, ferritina, transferrina, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), colesterol total (CT), colesterol-LDL (colesterol lipoproteíco de baixa densidade), colesterol-HDL (colesterol lipoproteíco de alta densidade), e triglicerídeos (Tg).

Três meses após a cirurgia, este grupo de doentes apresentou uma diminuição significativa no peso e IMC, associado com uma diminuição do processo inflamatório (diminuição da PCRas, ferritina, contagem de neutrófilos, e da razão neutrófilo/linfócito), aumento do ferro disponível (aumento da saturação da transferrina, e tendência para aumento dos níveis de ferro sérico), diminuição da eritropoiese (diminuição na contagem de reticulócitos e índice de produção de reticulócitos) e diminuição significativa nos Tg e na razão Tg/HDL-c.

Os resultados obtidos demonstram diminuição significativa no processo inflamatório 3 meses após colocação de banda gástrica, associada à perda de tecido adiposo. Esta diminuição no processo inflamatório associa-se a uma mais eficiente absorção do ferro e aumento da sua disponibilidade para a eritropoiese. Em termos de perfil lipídico verificamos diminuição na concentração de Tg. Estas modificações sugerem benefícios da cirurgia de banda gástrica, nomeadamente na diminuição do risco de doença cardiovascular.

ABSTRACT

Accumulating evidence indicates that a state of chronic inflammation has a crucial role in the pathogenesis of obesity-related metabolic dysfunction. This study aims to evaluate changes in inflammatory process, iron metabolism, erythropoiesis and lipid profile associated with weight loss after gastric banding surgery.

Forty six patients were evaluated before and 3 months after gastric banding surgery. A survey was conducted with recording of demographics, body mass index (BMI) and records the presence of co morbidities. Moreover, complete blood cell counts and serum levels of iron, ferritin, transferrin, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), total cholesterol, LDL-cholesterol (LDL-c), HDL-cholesterol (HDL-c) and triglycerides (TG) were performed.

Three months after surgery our patients presented a significant decreased in weight and BMI, associated with a decreased in inflammatory process (decreased hsPCR, ferritin, neutrophil counts and neutrophil/lymphocyte ratio), increased iron availability (increase in transferrin saturation and a trend to higher iron serum levels), decreased erythropoisis (decreased in reticulocytes counts and reticulocyte production index) and significant decreased in TG and in Tg/HDL-cholesterol ratio.

Our results showed a significant decrease in the inflammation process, 3 months after gastric banding surgery, which might be associated with adipose tissue loss. This decreased in the inflammatory process results in more efficient iron absorption and increasing iron availability for erythropoiesis. Moreover, we also found a decreased TG serum levels. These changes suggest benefits from gastric band surgery, including decreased risk of cardiovascular disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AF- anemia por deficiência de ferro

AGN- angiotensinogénio

AI- anemia da inflamação

BFU-E - precursores eritróides BFU

BMP/SMAD- proteína morfogenética óssea/proteína homóloga decapentaplégica

CFF- capacidade de fixação do ferro

CFU-E- precursores eritróides CFU

CT- colesterol total

DCV- doença cardiovascular

DF- deficiência de ferro

DMT-1- transportador de material bivalente

FPN- ferroportina

HAMP- gene da hepcidina

Hb- hemoglobina

HCP-1- proteína transportadora do heme

HDL-c- colesterol lipoproteíco de alta densidade

HFE- proteína humana da hemocromatose

HGM- hemoglobina globular média

HIF 1α- fator indutor da hipoxia 1α

HJV- hemojuvelina

HTA- hipertensão arterial

IAP- pressão intra-abdominal

IDF- international diabetes federation

IFN-α- interferon-α

IFN-β- interferon β

IFN-γ- interferon γ

IL-1β- interleucina 1β

IL-6- interleucina 6

IL-8- interleucina 8

IL-10- interleucina 10

IL-18- interleucina 18

IMC- índice de massa corporal

IPR- índice de produção de reticulócitos

JAK- janus quinase

LDL - lipoproteínas de baixa densidade

LDL-c- colesterol lipoproteíco de baixa densidade

LGBP- Bypass gástrico laparoscópico

MCP-1- proteína quimiotactista dos monócitos 1

MMIF- fator inibitório da migração dos macrófagos

mRNA- RNA mensageiro

NGF- fator de crescimento nervoso

OMS- organização mundial de saúde

PAI-1- inibidor do ativador do plasminogénio

PCR- proteína c reativa

PCRas- proteína c reativa de alta sensibilidade

RDW- índice de distribuição de eritrócitos

RI- resistência à insulina

RYGBP- Bypass gástrico Roux- en –Y

SM- síndrome metabólico

SRE- sistema retículo-endotelial

Stat3- ativador da transcrição 3

TA- tecido adiposo

TEV- tromboembolismo venoso

TfR1- recetor 1 da transferrina

TfR2- recetor 2 da transferrina

Tg- triglicerídeos

TGF-β- fator de crescimento tecidual-β

TNF-α- fator de necrose tumoral α

TRF- transferrina

VEGF- fator de crescimento endotelial-vascular

VGM- volume globular médio

VLDL- lipoproteínas de muito baixa densidade

®- marca registada

%EWL- percentagem de peso em excesso perdido

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Prevalência da obesidade na Europa nos indivíduos do sexo masculino ... 5

Figura 2- Prevalência da obesidade na Europa nos indivíduos do sexo feminino 6

Figura 3- Tecido adiposo como órgão endócrino 9

Figura 4- Relação entre obesidade central, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia 10

Figura 5- Localização anatómica da gordura subcutânea e intra-abdominal 11

Figura 6- Diferenciação pré-adipócito a adipócito maduro com aumento de volume 13

Figura 7- Regulação da homeostase do ferro mediada pela hepcidina 16

Figura 8- Regulação da transcrição da hepcidina pela via BMP/Smad..... 17

Figura 9- Efeito da inflamação crónica no metabolismo do ferro em doentes obesos 19

Figura 10- Correlação positiva entre a variação da concentração de hemoglobina e a variação do IMC antes e após a cirurgia 44

Figura 11- Correlação positiva entre a variação da contagem de reticulócitos e a variação do IMC antes e após a cirurgia..... 44

Figura 12- Correlação positiva entre a variação da contagem de neutrófilos e a variação do IMC antes e após a cirurgia..... 45

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Caraterização da população estudada e presença de comorbilidades..... 39

Tabela 2 - Dados antropométricos e hematológicos antes e após a cirurgia 42

Tabela 3 - Resultados do estudo do metabolismo do ferro, inflamação e perfil lipídico antes e após cirurgia 43

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A palavra obesidade provém do latim obesus, (ob=muito, edere=comer), mas na atualidade é definida como uma doença em que existe excesso de massa gorda que pode atingir níveis capazes de afetar a saúde (Sugerman HJ et al, 2001). Esta caraterização define inequivocamente esta condição como uma doença, não como uma caraterística flutuante, aberração cosmética ou distúrbio de personalidade e associa a doença com massa gorda, e não com tamanho ou peso corporal (Kral JG, 2001). A Organização Mundial da Saúde (OMS), declarou a obesidade como a epidemia do século XXI (Ramalho R. et al, 2008). Estima-se que em todo o mundo 300 milhões de pessoas sejam obesas (Ogden et al, 2003).

Em 1998 a OMS definiu o índice de massa corporal (IMC) como medida da obesidade (World Health Organization,1998). Foram definidos três grupos: sub-peso (IMC<18,5 kg/m²), normal (IMC 18,5-24,9 kg/m²), e como sobre peso (IMC ≥ 25 kg/m²). Foram também definidas três diferentes classes de obesidade, classe I (IMC 30,0-34,9 kg/m²), classe II (IMC 35,0-39,9 kg/m²), e classe III (IMC ≥ 40 kg/m²). Os riscos de comorbilidades e mortalidade associada com estas categorias são descritas como aumentado no intervalo de 25,0-29,9 kg/m², moderado na classe I, grave na classe II, e muito grave na classe III (Kral JG, 2001). Especialistas na área da obesidade identificaram um sub-grupo particular, os super obesos com IMC ≥ 50 kg/m², cujo número de casos tem aumentado, justificando a criação da classe IV (IMC ≥ 50 kg/m²), categoria onde se integram indivíduos com risco extremo (Angrisani L, 2002).

Sucessivos balanços energéticos positivos, em que a quantidade de energia ingerida é superior à quantidade de energia despendida, resulta numa acumulação de tecido adiposo (TA) em excesso (Ogden et al, 2003). Os fatores que determinam este desequilíbrio são complexos e incluem fatores genéticos, metabólicos, ambientais e comportamentais o que dificulta a obtenção de padrões específicos de tratamento (Ford et al, 2002).

1.1. PREVALÊNCIA MUNDIAL DA OBESIDADE

A obesidade é atualmente uma das maiores preocupações em termos de saúde pública a nível mundial, tendo atingido proporção epidémica em alguns países (Reaven GM et al, 2011), sendo acompanhada pelo crescimento elevado da obesidade pediátrica (Swallen KC, 2005). Na atualidade as questões relacionadas com o controlo do peso, associadas aos benefícios em saúde tornaram-se emergentes. Em 2004 Hedley e colaboradores determinaram que mais de 65% dos americanos têm excesso de peso. Destes, 30% são obesos e 4,9% sofrem de obesidade extrema. Um estudo efetuado em 2008, refere que na Europa, a prevalência da obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m^2) nos homens varia de 4% a 28.3% e nas mulheres de 6,2% a 36,5% (Berghofer et al, 2008). Observou também consideráveis variações geográficas, com maior prevalência na Europa Central, Oriental, e Sul, do que na Europa do Norte e Ocidental. As maiores prevalências de obesidade (>25%) são registadas em Itália e Espanha para ambos os sexos (Capuano V et al, 2003; Gonzalez CA et al, 2000) (Fig.1 e 2), assim como, se verificou maior prevalência em mulheres, em Portugal, Polónia, República Checa, Roménia e Albânia (Santos AC et al, 2003; Shapo L et al, 2003) (Fig.2).

Em Portugal a prevalência da obesidade é de 26,1% nas mulheres e 13,9% nos homens (Santos AC et al, 2003), não se afastando muito da média europeia. Marques - Vidal P em 2011, refere que entre 1995 e 2005 a obesidade aumentou em Portugal (com aumento do IMC médio), e que o sobrepeso permaneceu estabilizado**.**

Esta patologia está também presente nas crianças e adolescentes portugueses sendo atualmente um sério problema de saúde pública no nosso país (Antunes A. et al, 2011).

Figura 1- Prevalência da obesidade na Europa nos indivíduos do sexo masculino.

Adaptado de: Berghöfer A- Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review.

Figura 2- Prevalência da obesidade na Europa nos indivíduos do sexo feminino. Adaptado de: Berghöfer A- Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review.

1.1.1. ETIOLOGIA DA OBESIDADE

É atualmente consensual que a etiologia da obesidade é multifatorial, em que as principais causas são estilos de vida sedentários (Burneiko RC et al, 2006), com reduzida ou nula atividade física, e dietas hipercalóricas (Leyk D et al, 2006), ricas em gorduras, sobretudo de origem animal, açucares e alimentos refinados, resultantes das profundas mudanças a nível comportamental na sociedade ao longo dos últimos 20-30 anos. As comorbilidades que acompanham o excesso de peso e a obesidade incluem doença cardiovascular (DCV), hipertensão arterial (HTA), diabetes tipo 2, tromboembolismo (Van Schouwenburg IM et al, 2012), osteoartrites, apneia do sono, alterações menstruais e fisiológicas, esterilidade, mas também anemia e hipoferremia

(Munoz M et al, 2009). Existe uma forte associação entre obesidade e HTA, e outros fatores de risco de DCV, tais como resistência à insulina (RI), intolerância à glicose e dislipidemia (Zhou J et al, 2012). Esta associação de fatores de risco, caraterizado como síndrome metabólico (SM), apresenta uma alta prevalência nos adultos, afetando perto de 25% dos adultos nos Estados Unidos (Ford ES et al, 2002). A SM tem sido detetada também em crianças e adolescentes (Eyzaguirre F et al 2011).

Do ponto de vista da saúde pública, a obesidade resulta num claro prejuízo social, principalmente por estar associada a outras patologias e fatores de risco para a DCV, associando-se a altas taxas de mortalidade (Zhou J et al, 2012). A prevenção e o tratamento da obesidade e do excesso de peso, assim como, a promoção da atividade física são prioridades de intervenção, com reconhecimento de organismos como a OMS**.** A promoção de regimes alimentares saudáveis e da atividade física contribui para diminuir a obesidade, e consequentemente os riscos associados à HTA, à DCV, à diabetes e a certas formas de cancro (Mendes R et al, 2011). Embora o peso corporal e o IMC sejam poderosos preditores do risco da doença metabólica, indivíduos com o mesmo IMC podem ter quantidades distintas de gordura visceral (também referidas como central ou abdominal), o depósito de TA conhecido por estar associado com o maior risco metabólico. Quando a obesidade visceral é acompanhada por alterações metabólicas, nomeadamente RI, colesterol HDL (HDL-c) baixo, triglicerídeos (Tg) elevados e HTA elevada, o risco de DCV está significativamente aumentado (Lakka et al, 2002). A obesidade e o excesso de peso, estão também relacionados com a doença coronária cardíaca (Ridker PM et al, 2003), doença arterial periférica (Arnlov J et al, 2010), choque, e tromboembolismo venoso (TEV) (Rosito GA et al, 2004). Em 1990 Landin K, associou a obesidade abdominal com alterações da atividade fibrinolítica, e estudos recentes demonstram que a obesidade é considerada um estado protrombótico, dado relacionar-se com aumento do processo inflamatório e com ativação da coagulação (Esmon CT et al, 2004; Cugno M. et al 2011). A obesidade é, hoje em dia um bem estudado fator de risco demográfico para o TEV (Van Schouwenburg IM et al, 2012).

Nos obesos, as trombofilias congénitas ou adquiridas, ocorrem mais frequentemente do que na população em geral, tornando útil uma análise de risco individual destes pacientes e respetiva profilaxia (Freeman A et al, 2010).

1.1.2. ASPETOS PSICOLÓGICOS

A obesidade pode causar sérias dificuldades nas funções psicossociais do indivíduo adulto. As consequências psicológicas mais frequentes da obesidade são baixa auto-estima e auto-aceitação, desgosto com a imagem corporal, elevados níveis de ansiedade e depressão, variando entre moderada e grave (Thomas et al, 2001). As principais consequências sociais da obesidade são o estigma a si associado, os preconceitos, dificuldades nas interações sociais, pessoais, conjugais e profissionais (Black DW et al, 1992; Richards et al, 2000; Farrow et al, 2009; Roehling et al, 1999).

Em 2000, Carpenter e colaboradores referem que a patologia do foro psiquiátrico mais comum na obesidade mórbida é a depressão, e numa amostra com 40289 indivíduos, concluiu que as mulheres obesas são mais propensas a síndromes depressivos e tentativas de suicídio do que os homens obesos.

Caroline C. e colaboradores, em 2005, num estudo sobre obesidade e aspetos psicológicos em crianças, concluiu que não há indicadores de problemas emocionais em maior proporção em crianças obesas, e que do ponto de vista da assistência e tratamento, é preciso cuidado no encaminhamento da criança obesa para atendimento psicológico.

1.2. OBESIDADE E INFLAMAÇÃO

Hoje em dia a obesidade é considerada um processo inflamatório crónico de baixo grau (Bastard et al, 2006). Tal deve-se ao facto do TA produzir citocinas envolvidas no processo inflamatório (Hajer GR et al, 2008). O TA é composto por adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, leucócitos, monócitos e macrófagos residentes (Berg et al, 2005). Existem vários mecanismos que permitem explicar a relação entre a inflamação e adiposidade.

O tradicional conceito do tecido adiposo como um órgão passivo de armazenamento de energia foi abandonado em 1994, quando foi descoberto que os adipócitos segregam a hormona leptina, abrindo a porta para uma nova era, em que o TA é considerado um órgão endócrino (Shan et al, 2011). Tal como Fantuzzi e

colaboradores, descreveram em 2007, sabe-se atualmente, que a sua função endócrina inclui a secreção de citocinas pró-inflamatórias (Fig.3), como a hormona leptina, a interleucina 1β (IL-1β), a interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18), interleucina 8 (IL-8) o fator de necrose tumoral α (TNF-α), o inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1), a resistina, proteína quimiotactista dos monócitos 1 (MCP-1) e fator indutor da hipoxia 1α (HIF 1α). A sua função endócrina inclui também a secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, interleucina 10 (IL-10), fator de crescimento nervoso (NGF).

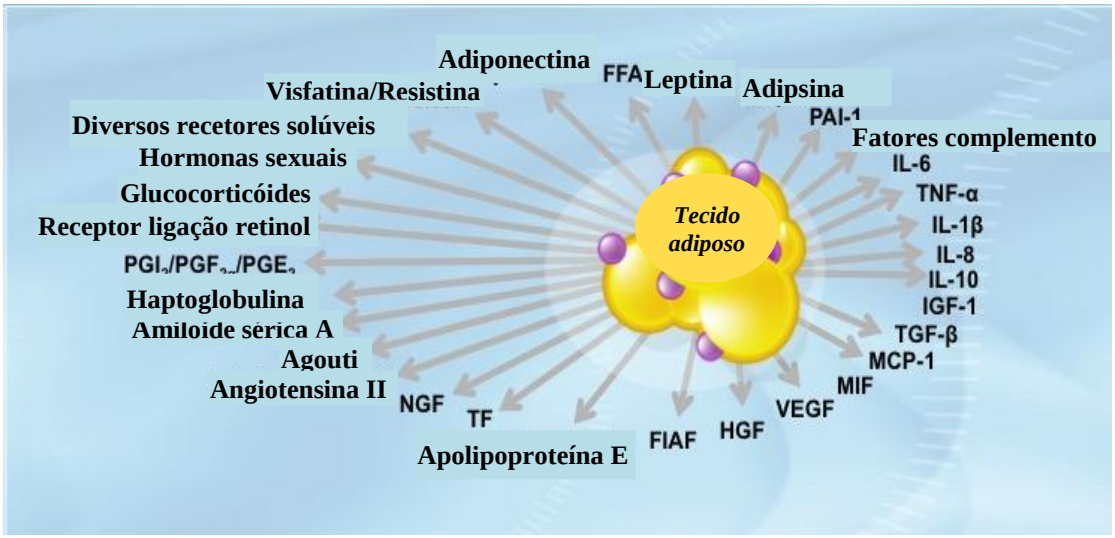

Figura 3- Tecido adiposo como órgão endócrino. (Adaptado de: international Chair on Cardiometabolic Risk (www. Cardiometabolic-risk.org).

Bastard JP e colaboradores, em 2006 referem que a inflamação é diretamente proporcional ao aumento da adiposidade corporal**,** assim como a perda de peso é associada com a redução da infiltração do TA pelos macrófagos, e melhoria da expressão génica do perfil inflamatório, e que o aumento do tamanho dos adipócitos e a maior infiltração de macrófagos, pode aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, e proteínas de fase aguda, como a MCP-1, uma vez que tanto os adipócitos hipertrofiados quanto os macrófagos são capazes de secretar tais citocinas e assim, contribuir para as consequências fisiopatológicas da obesidade. (Weisberg SP et al, 2003).

Nos últimos 20 anos, uma série de fatores intitulados de SM, chamaram a atenção da medicina preventiva. Em 1999 a OMS define que o principal aspeto do diagnóstico da SM é a RI. Em 2005 o IDF (International Diabetes Federation) inclui o *cut-off* para o perímetro abdominal específico para sub-populações. A chave da SM consiste na obesidade visceral, metabolismo glicídico, dislipidemia aterogénica e HTA (Fig.4). Estes fatores de risco, relacionados, estão associados com RI (Chew GT et al, 2006). Embora estudos anteriores foquem a RI como o principal fator que associa obesidade visceral com alterações metabólicas (Reaven GM et al, 1988), alguns sugerem que a patofisiologia da SM não pode ser unicamente explicada pela RI (Meigs JB et al, 1997).

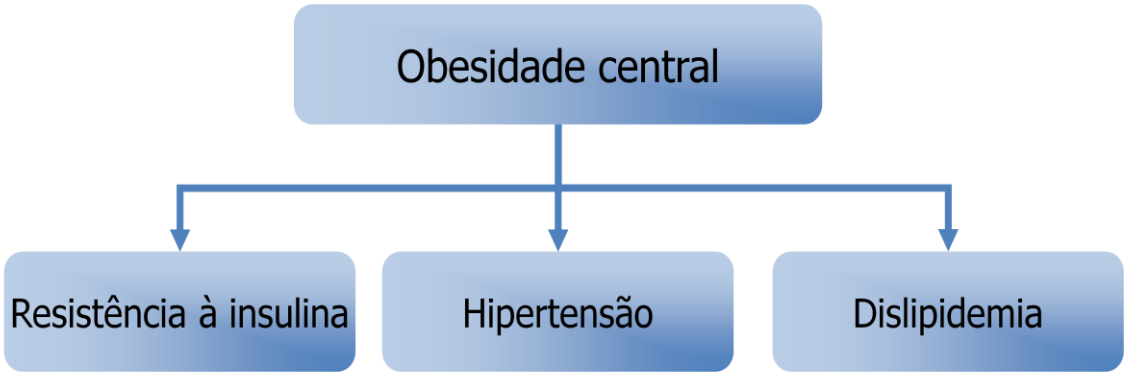

Figura 4- Relação entre obesidade central, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia.

A inflamação sistémica crónica é um dos fatores mais consistentemente encontrados (Festa A et al, 2000), uma vez que os marcadores inflamatórios têm vindo a ser relacionados com o grau de obesidade (Wisse B, 2004) e com a RI (Pickup et al, 1998). Muitos destes marcadores, como a proteína c reativa (PCR), são altamente preditivos de risco de doença vascular (Rader et al, 2000).

O SM está, de diversas formas, relacionado com inflamação crónica, obesidade abdominal, estado pro-trombótico, disfunção endotelial e stresse oxidativo (Eckel et al, 2010). A manifestação mais prevalente do SM é a obesidade central ou intra-abdominal (Fig.5) sendo esta a chave para determinar o risco de SM (Appel et al, 2004).

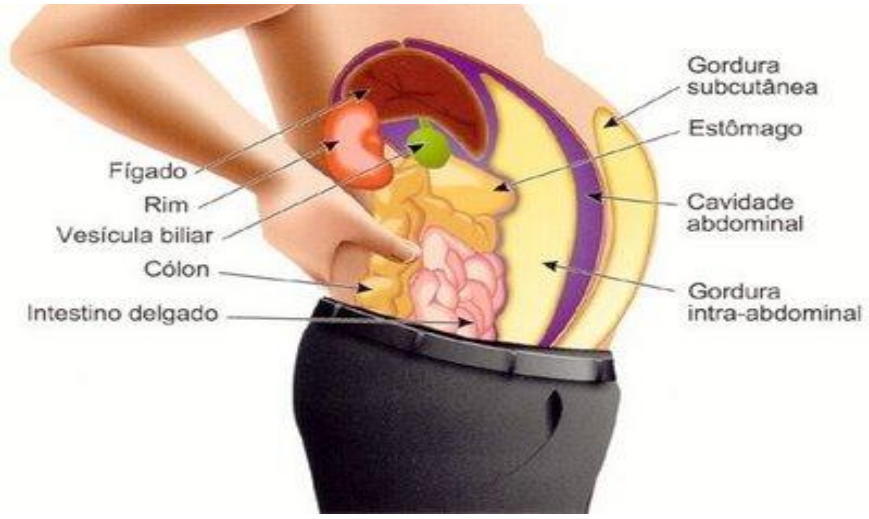

Figura 5- Localização anatómica da gordura subcutânea e intra-abdominal. Adaptado de www.esteatosehepatica.blogspot.pt/

A resposta inflamatória relacionada com o excesso de gordura pode influenciar o risco de DCV, através do seu envolvimento na homeostase do peso corporal, coagulação, fibrinólise, disfunção endotelial, RI e aterosclerose. Além disso o stresse oxidativo pode ser um mecanismo de ligação entre componentes essenciais do SM e DCV, através do seu papel na inflamação e sua afinidade na anulação do sinal da insulina (Vazzana et al, 2011).

O stresse oxidativo aumentado nos adipócitos causa uma expressão desregulada das citocinas pro-inflamatórias na SM, o que contribui para a vasculopatia associada á obesidade e risco cardiovascular, primeiramente pela disfunção endotelial. (Otani et al, 2011).

A inflamação sistémica na obesidade não é unicamente devida ao TA, mas também a outros tecidos inflamatórios importantes como o fígado, que liberta proteínas de fase aguda como a PCR, que é segregada em resposta á libertação de IL-6 pelo TA (Berg et al, 2005). Segundo Balistreri CR e colaboradores em 2010, o TA (tal como o fígado) é uma fonte de produção de angiotensinogénio (AGN), que é percursor da angiotensina II, componente do sistema renina-angiotensina, produzido por células do estroma vascular e adipócitos, sendo a secreção mais elevada pelo TA visceral que pelo subcutâneo. Associa-se à inflamação vascular e está aumentado na obesidade, tendo um

papel na HTA. A angiotensina II estimula a expressão de citocinas pro-inflamatórias, MCP-1, E-selectina e P-selectina, promovendo assim a inflamação e a aterosclerose. Surgerman HJ e colaboradores, em 2001, num estudo sobre os efeitos do aumento da pressão intra-abdominal (IAP) na obesidade mórbida, demonstraram que o aumento de IAP leva ao aumento de pressão pleural, pressão venosa femural, pressão venosa renal, pressão sanguínea sistémica, resistência vascular, pressão intra-craniana, além de outras comorbilidades como hipoventilação, refluxo gastroesofágico, incontinência urinária de stresse e hipertensão sistémica. Os adipócitos hiper-atrofiados (em tamanho e em número) ficam mais afastados dos vasos sanguíneos, menos irrigados, levando á hipoxia local (Brooks et al, 2010*)*, com redução da tensão de oxigénio proveniente do endotélio (Wood et al, 2009) podendo mesmo necrosar (Cinti S et al, 2005). Alguns autores defendem que a hipoxia estimula a expressão e secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, a IL-6, leptina, MMIF (fator inibitório da migração dos macrófagos) e fatores angiogénicos como o fator de crescimento endotelial-vascular (VEGF), por forma a aumentar o fluxo sanguíneo e estimular a vascularização, com diminuição da produção de adiponectina, e ativação das células imunes com consequente possibilidade de desenvolvimento de comorbilidades associadas, como a diabetes tipo 2 e SM (Trayhurn et al, 2008).

As citocinas e as quimiocinas levam ao aumento do número de monócitos circulantes e à sua infiltração no TA, pelo aumento da expressão de moléculas de adesão no endotélio dos vasos. Neste contexto inflamatório, os macrófagos do TA sofrem alterações no seu número, na sua distribuição tecidual e na sua função. O estado de hipoxia, leva à morte dos adipócitos por um processo que nem é apoptose, nem necrose. Pensa-se que a morte dos adipócitos contribua não só para o recrutamento dos monócitos para o TA, mas também para a sua alteração funcional, com formação de células gigantes multinucleadas (Ramalho R et al, 2008). Os adipócitos interagem com os macrófagos, na potencialização da produção de citocinas e proteínas de fase aguda pelo TA e outros tecidos, mas também pela conversão de pré-adipócitos em macrófagos (Ramalho R et al, 2008).

1.3. METABOLISMO LIPÍDICO

Na obesidade verifica-se alteração do metabolismo dos ácidos gordos, os adipócitos intra-abdominais hipertróficos (Fig.6), são caraterizados por elevadas taxas de lipólise (estado hiper-lipolitico) e são resistentes ao efeito anti-lipolítico da insulina (Eckel et al, 2010). Ácidos gordos livres são libertados para o sangue e fígado com indução de resistência hepática à insulina e hiperinsulinemia. O fluxo resultante de ácidos gordos livres para o fígado irá prejudicar o metabolismo hepático, levando a um aumento da produção de glucose hepática e aumento da formação de VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade) pelo fígado.

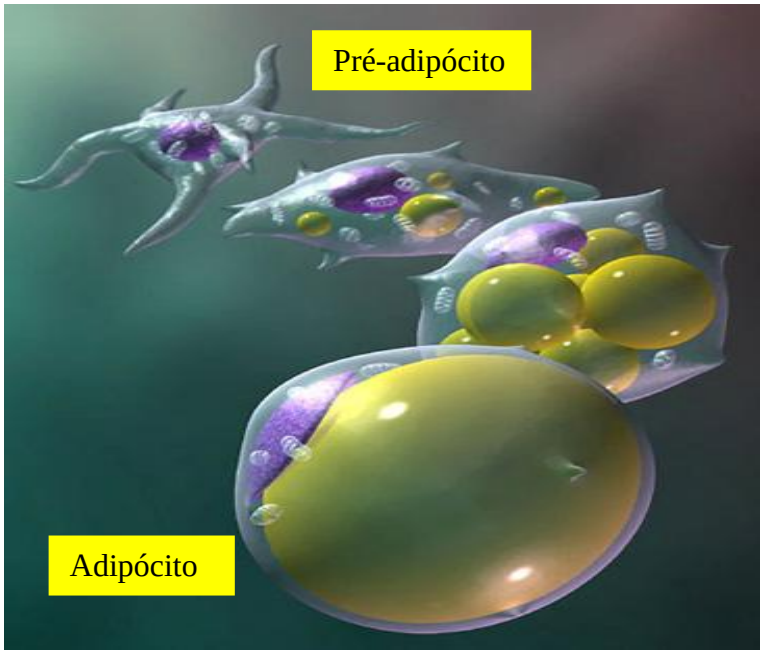

Figura 6- Diferenciação pré-adipócito a adipócito maduro com aumento de volume. Adaptado de: www.visualphotos.com

O aumento da velocidade de troca entre os triacilglicerídeos das VLDL e os ésteres de colesterol das HDL diminui o colesterol associado a HDL e aumenta as LDL (lipoproteínas de baixa densidade) potencialmente mais aterogénicas (Eckel et al, 2010). O aumento do fluxo de ácidos gordos livres para o fígado aumenta a produção de VLDL (rica em Tg). O estudo do TA, particularmente dos adipócitos (Fig.6), é fundamental para a compreensão das alterações metabólicas associadas com aumento de peso.

1.4. METABOLISMO DO FERRO

O ferro utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de eritrócitos senescentes. A deficiência em ferro (DF) é a causa mais comum de anemia, afetando cerca de 500 milhões de pessoas em todo mundo. As principais razões são a capacidade limitada do organismo na absorção de ferro e a frequência da perda de ferro por hemorragia. É a causa mais importante de anemia hipocrómica microcítica, na qual os dois índices eritrocitários, volume globular médio (VGM) e hemoglobina globular média (HGM) estão diminuídos. O esfregaço de sangue mostra eritrócitos pequenos e pálidos. Este aspeto é provocado por um defeito na síntese de hemoglobina, pois o ferro é componente essencial na formação da molécula do heme (Hoffbrand et al, 2008).

O conhecimento sobre a fisiologia e metabolismo do ferro sofreu um grande incremento nos últimos anos. A identificação de alguns genes e as repercussões aquando das suas mutações (principalmente as relacionadas com a acumulação de ferro), auxiliaram no entendimento dos mecanismos regulatórios responsáveis pela manutenção da homeostase deste nutriente essencial para inúmeros processos bioquímicos. A função de moléculas como a transferrina (TRF) e do seu recetor, estão bem descritas e, nas últimas décadas, novas moléculas têm sido identificadas, como a ferroportina (FPN), a hemojuvelina, o transportador de material bivalente (DMT-1) e a hormona peptídica hepcidina (Helena et al, 2010).

Um mecanismo de controlo mantém o equilíbrio entre os processos de absorção, reciclagem, mobilização, armazenamento e utilização do ferro. Alterações no sincronismo destes processos podem causar tanto a deficiência como sobrecarga de ferro, ambos com significado clínico para o paciente (Helena et al, 2010). O transporte e armazenamento do ferro são mediados por três proteínas, a TRF, receptor 1 da transferrina (TfR1) e ferritina. A TRF pode conter até dois átomos de ferro. Esta proteína entrega o ferro aos tecidos que têm recetores de TRF, especialmente os eritroblastos na medula óssea, que incorporam o ferro na hemoglobina (Hb). A TRF, então é reutilizada. No final da semivida, os eritrócitos são destruídos nos macrófagos do sistema reticulo-endotelial (SRE); o ferro é libertado da Hb, entra no plasma e supre a maioria do ferro da TRF. Apenas uma pequena parte do ferro da TRF plasmática vem

da dieta, quase todo absorvido no duodeno, e minimamente no jejuno (Hoffbrand et al, 2008). Algum ferro é armazenado nas células reticulo-endoteliais, como ferritina e hemossiderina, em quantidades muito variáveis, conforme a situação do *status* do ferro no organismo. A ferritina é normalmente utilizada como marcador das reservas de ferro no organismo (Figueiredo et al, 2010).

O ferro na ferritina e na hemossiderina está na forma férrica (Fe^{3+}). É mobilizado após redução à forma ferrosa (Fe^{2+}), pela ferrirredutase na superfície apical, com envolvimento da vitamina C. A enzima hefestina, que contém cobre, catalisa a oxidação do ferro para a forma férrica para ligação na TRF plasmática (Hoffbrand et al, 2008). Uma pequena fração de ferritina circula no plasma, e a sua concentração, doseada no soro, está relacionada com os depósitos de ferro dos tecidos. A ferritina encontra-se bastante baixa na anemia por deficiência de ferro, e aumentada na sobrecarga de ferro, na inflamação e na libertação excessiva de ferritina de tecidos lesados (Hoffbrand et al, 2008).

1.4.1.Hepcidina e *Ferroportina*

A hepcidina é um polipeptídeo produzido pelas células hepáticas. É simultaneamente uma proteína de fase aguda e o regulador hormonal mais importante da homeostasia do ferro (Theurl et al, 2009). A síntese e a secreção de hepcidina são controladas por três proteínas: HFE (proteína humana da hemocromatose), hemojuvelina (HJV) e o receptor 2 da transferrina (TfR2) (Fig.8). Níveis altos de saturação da TRF estimulam a síntese de hepcidina, enquanto baixos níveis de saturação, como na DF, reduzem a síntese de hepcidina. HFE e hemojuvelina estão também envolvidas na síntese da hepcidina. O TfR2 está restrito aos eritrócitos, às criptas duodenais e às células hepáticas (Hoffbrand et al, 2008).

A hepcidina é um regulador fundamental que afeta a concentração de FPN. É um regulador negativo da entrada de ferro no plasma, que atua ligando-se à FPN, induzindo a sua interiorização e degradação (Nemeth E et al, 2004) mediada pela ubiquitina (Andrews et al, 2008). Baixos níveis de hepcidina aumentam os níveis de FPN e permitem maior entrada de ferro no plasma portal (Fig.7) (Figueiredo et al, 2010). O

principal mecanismo de sinalização da transcrição do gene da hepcidina (*HAMP*), envolve a via de sinalização BMP/SMAD (proteína morfogenética óssea/proteína homóloga decapentaplégica). A ativação da BMP, que depende da HJV como coreceptor, leva á fosforilação da smad4 que, em resposta, liga-se diretamente á região promotora do gene *HAMP*, estimulando a sua transcrição (Fig.8) (Andrews et al, 2008; De Domenico et al, 2007). A IL-6 parece ter um papel no estímulo da transcrição do gene *HAMP*, embora a IL-1α e a IL-1β tenham também ação na transcrição deste gene (Deicher et al, 2006).

A IL-6 tem a capacidade de se ligar à membrana celular através do recetor específico e ativar o transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (Stat3), da via de sinalização JAK/STAT, que atua na região promotora do gene estimulando a transcrição de hepcidina (Fig.8) (De Domenico et al, 2007).

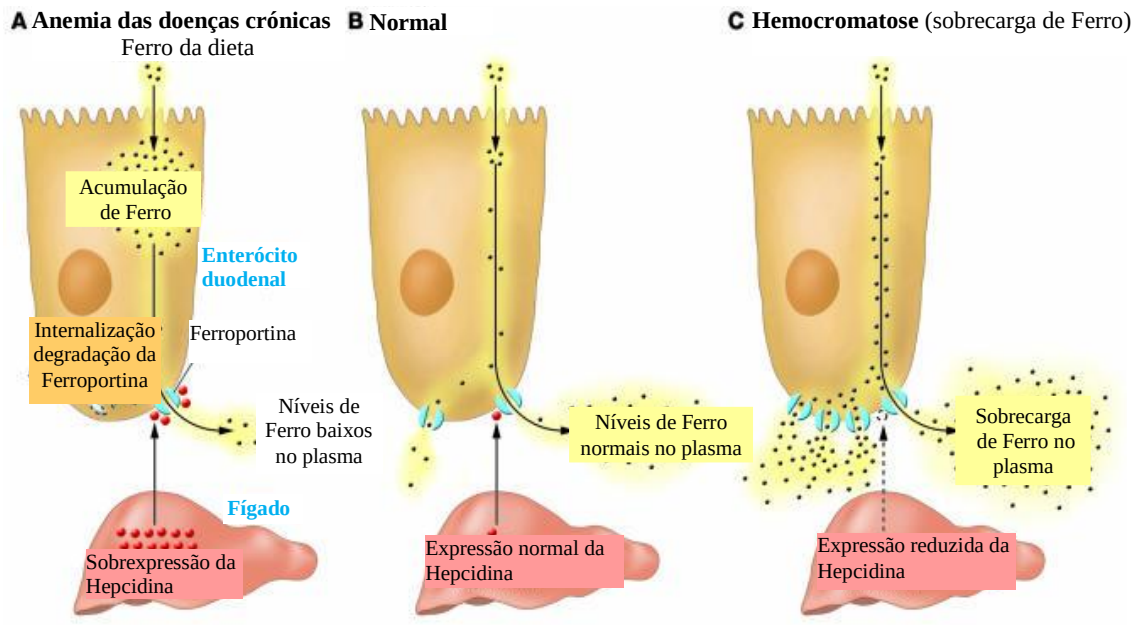

Figura 7-Regulação da homeostase do ferro mediada pela hepcidina. Adaptado de: De Domenico et al- Hepcidin regulation: ironing out the details.

A hepcidina, ao promover a degradação do mRNA (RNA mensageiro) da FPN, que é a exportadora de ferro transmembranar, inibe a libertação de ferro dos macrófagos, e das células epiteliais intestinais (Fig.7) (Theurl et al, 2009). Produção excessiva de hepcidina ocorre em indivíduos com doenças inflamatórias (como a obesidade), níveis elevados de ferro (Humphreys et al, 2010) e doenças infeciosas. É este excesso de hepcidina que explica o sequestro de ferro nos macrófagos e inibição da absorção intestinal de ferro, duas marcas da anemia da inflamação (AI) (Deicher et al, 2006). A inflamação, via IL-6, induz aumento da produção da hepcidina sistémica (Nemeth E et al, 2004).

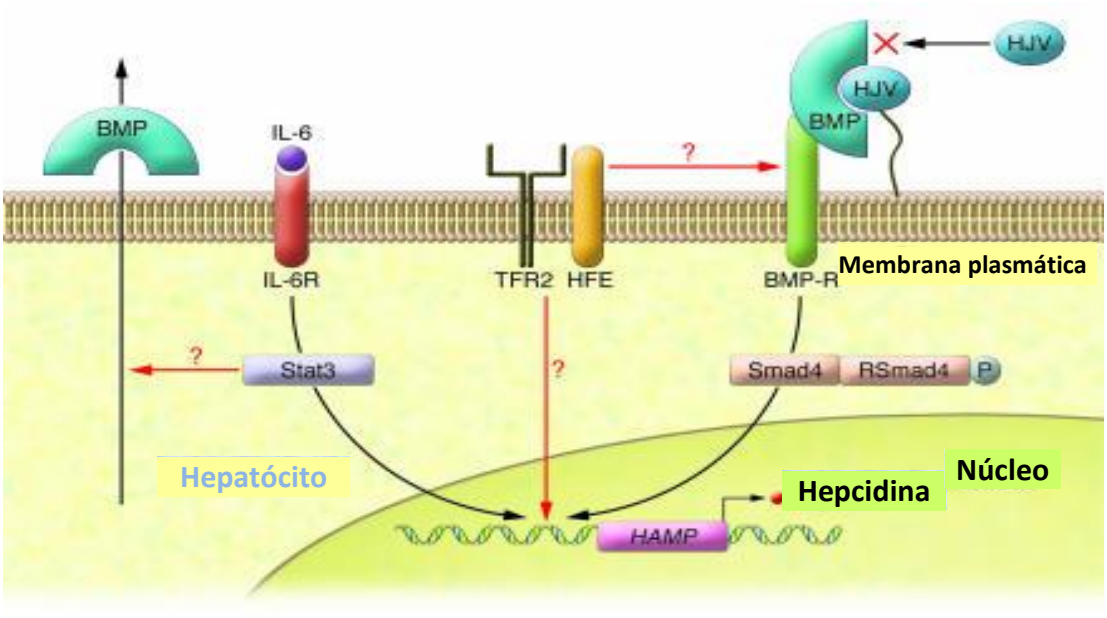

Figura 8- Regulação da transcrição da hepcidina pela via BMP/Smad. Adaptado de: De Domenico et al- Hepcidin regulation:ironing out the details.

A expressão da FPN está diminuída nas células do SRE devido à inflamação, ou seja, o sequestro de Ferro pelo SRE que ocorre na inflamação não é somente devido à interiorização e degradação da FPN, mas também pela regulação negativa da sua expressão (Weinsteinet et al, 2002).

Parte do ferro orgânico da dieta é absorvido como heme e parte é transformado em ferro inorgânico no intestino. O heme é absorvido através de um recetor específico, HCP-1 (proteína transportadora do heme), exposto na membrana apical do enterócito duodenal. O heme é depois digerido para libertar ferro. A absorção de ferro inorgânico é favorecida por fatores como ácidos e agentes redutores que mantêm o ferro no lúmen do intestino na forma Fe^{2+}em vez de Fe^{3+}.

A proteína DMT-1 é envolvida na transferência do ferro do lumen do intestino através dos enterócitos. A FPN na superfície basolateral controla a saída de ferro da célula para o plasma da circulação portal. A quantidade de ferro absorvida é regulada de acordo com o *status* de ferro nos enterócitos das criptas vilosas do duodeno. Na DF, menos ferro é entregue pela TRF, que está com baixo nível de saturação, às células das criptas. A consequente deficiência de ferro das células das criptas resulta num aumento de expressão de DMT-1.

1.4.2. Efeito da Inflamação na homeostase do ferro

Os recentes avanços no entendimento da homeostasia do ferro têm permitido uma melhor compreensão da fisiopatologia da AI, onde citocinas e a hepcidina parecem ser os principais responsáveis (Muñoz M et al, 2009). O bloqueio na mobilização das reservas de ferro pela hepcidina é o mecanismo etiológico mais evidente da AI ou anemia da doença crónica (Figueiredo et al, 2010).

A DF está associada com obesidade em adultos e crianças nos países industrializados e em vias de industrialização (Humphreys et al, 2010). Após alguma especulação acerca da etiologia da DF associada à obesidade, as últimas investigações estão focadas no impacto da inflamação de baixo grau associada à obesidade e à hepcidina no metabolismo do ferro (Ausk KJ et al, 2008). Humphreys e colaboradores em 2010, referem que em mulheres obesas, a DF não é devida ao sequestro do ferro induzido pela inflamação, mas sim induzida pelo aumento da hepcidina, na qual o ferro da dieta é inadequadamente absorvido pelo organismo, semelhante às recentemente descritas condições genéticas de anemia refratária ao ferro, e corroboradas pela diminuída absorção de ferro da dieta observada nas mulheres e crianças obesas.

Investigações semelhantes, em crianças obesas, demonstraram que há uma redução na disponibilidade do ferro para a eritropoiese, devido à reduzida absorção de ferro, e/ou seu sequestro, mediada pela hepcidina (Aeberli I, 2009).

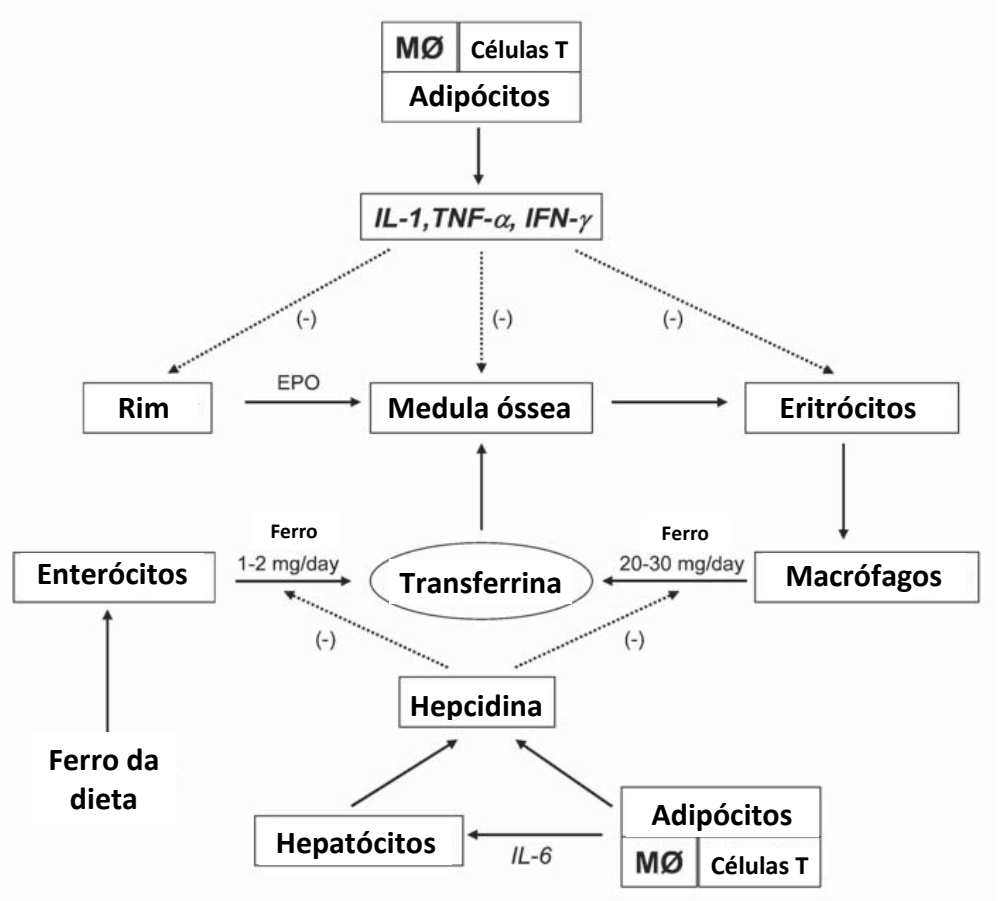

Figura 9- Efeito da inflamação crónica no metabolismo do ferro em doentes obesos. Adaptado: Muñoz M. et al, 2009.

Esta patologia é observada em indivíduos que apresentam processos inflamatórios, infeciosos, ou neoplásicos crónicos, e corresponde à anemia mais frequente dos pacientes hospitalizados (Weiss et al, 2005; Means et al, 2000; Means et al, 2004). A AI é uma anemia mediada imunologicamente. Citocinas e células do SRE induzem alterações que potencialmente interferem na eritropoiese, condicionando anemia (Figueiredo et al, 2010). Estas alterações incluem bloqueio na mobilização das reservas de ferro do SRE. A hipoferremia na presença de reservas de ferro normais, ou aumentadas é alteração típica da AI, e que frequentemente, é utilizada no diagnóstico

desta patologia (Means et al, 2004). As citocinas TNF-α, IL-1, interferon-α, β e γ (IFN-α, IFN-β e IFN-γ), promovem um efeito inibitório, ao nível da diferenciação e proliferação dos precursores eritróides (BFU-E e CFU-E). O mecanismo parece ser a indução da apoptose (Weiss G et al, 2005; Adamson et al, 2008).

Em relação à diminuição da produção e da ação da eritropoetina, algumas investigações demonstraram que a resposta da medula óssea à eritropoetina é inadequada para o grau de anemia, provavelmente por ação da IL-1,TNF-α (Fig.9), e fator de crescimento tecidual-β (TGF-β), entre outras citocinas (Weiss et al, 2005). O aumento da eritrofagocitose que ocorre durante o processo inflamatório, com diminuição da semivida eritrocitária, provavelmente contribui para a hemólise. Além disso, as citocinas podem causar dano direto ao eritrócito (Adamson et al, 2008).

1.4.3. Desequilíbrio da homeostase do ferro

Acredita-se que as citocinas pró e anti-inflamatórias, derivadas dos macrófagos ou de células T, além de proteínas de fase aguda, estão envolvidas nos distúrbios da homeostase do ferro da AI (Weiss et al, 2005; Goodnough LT, 2005).

Hoje sabe-se que a IL-1 e IL-6 são capazes de modular a tradução de ferritina atuando na porção 5` não traduzida do mRNA da ferritina. (Katodritou et al, 2006). Means e colaboradores, em 2004 estabeleceram a correlação entre neopterina (marcador de ativação imune), e aumento dos níveis de ferritina em pacientes oncológicos, reforçando a importância da ação imune no metabolismo alterado do ferro da AI. Além disso, sabe-se que o IFN-γ diminui a expressão da FPN, única proteína exportadora de ferro em mamíferos, impedindo a libertação de ferro para o éritron (Weiss et al, 2005).

1.4.4. Importância no sistema imune

Para além das funções na eritropoiese e no metabolismo oxidativo, o ferro é também necessário para uma boa resposta imune celular**.** (Muñoz M, Villar I et al, 2009)**.** Mesmo na presença de deficiência moderada de ferro, têm sido descritos

diminuição da função do neutrófilo com redução da atividade mieloperoxidase, diminuição do número de linfócitos T com atrofia do timo, alteração da resposta proliferativa induzida por linfócitos T, bloqueio na produção da IL-2 pelos linfócitos, redução do fator inibitório de migração macrofágico e bloqueio reversível das reações de hipersensibilidade cutâneas (Oppenheimer SJ, 2001). O excesso de ferro também pode ter efeitos na função das células imunes. Estudos demonstraram que a terapia com ferro em indivíduos com hemodiálise alteram o potencial dos neutrófilos para matar bactérias e reduz a sua capacidade fagocitocítica (Weiss et al, 2005). Além disso, suplementação com ferro em doentes com AI pode resultar na promoção do crescimento de células tumorais e de microrganismos (Theurl et al, 2009; Weiss G, 2002).

1.4.5. Diagnóstico da deficiência funcional de ferro

Ao contrário da AF (anemia por deficiência de ferro), na AI verificam-se níveis normais ou aumentados das reservas de ferro, que se traduzem nos níveis de ferritina sérica ou nas análises medulares, em que o mielograma poderá apresentar ferro no SRE (Means et al, 2004), mas diminuição de ferro nos eritroblastos (Hoffbrand et al, 2008).

Tanto na AF como na AI, a concentração de ferro sérico e a saturação da transferrina encontram-se diminuídas. Todavia, enquanto na AF estas alterações refletem a ausência total de reservas de ferro, na AI resultam do bloqueio do ferro no SRE (Weiss et al, 2005). A capacidade de fixação do ferro (CFF) e/ou a TRF estão carateristicamente normais ou diminuídas na AI e elevadas na AF (Means et al, 2004). Segundo Thomas et al, em 2006, quanto maior o grau inflamatório da doença, menor será a concentração de TRF e CFF e maior será a da ferritina.

1.5. CIRURGIA BARIÁTRICA

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida foi pela primeira vez descrito por Mason em 1967. Em 1991 o Instituto Nacional de Saúde americano, na conferência de consenso concluiu que o tratamento cirúrgico na obesidade mórbida é um procedimento que oferece os melhores resultados a longo-prazo. Wittgrove e colaboradores, em 1994, foram os primeiros a descrever o procedimento laparóscopico pela técnica *Roux-en –Y* (RYGBP). O RYGBP foi incrementando a sua popularidade e é, hoje em dia, a cirurgia bariátrica mais comum em todo o mundo (Buchwald H et al, 2004). O procedimento restritivo gástrico laparoscópico em cirurgia bariátrica (LGBP) tem uma clara vantagem sobre a tradicional cirurgia aberta, pois permite melhor visualização do campo operatório, diminuição da dor, menor incidência de complicações, melhores resultados, melhor recuperação e consequentemente menor tempo de hospitalização (Wittgrove AC et al, 2000; Luján JA et al, 2004). A perda de peso ao fim de 5 anos e a resolução de comorbilidades são similares em ambas as técnicas (Luján JA et al, 2004), sendo de esperar uma redução até cerca de 30% do peso corporal (Alhamdani A et al, 2012).

No indivíduo obeso, a cirurgia bariátrica restabelece os hábitos nutricionais apropriados e melhora a qualidade de vida dos doentes (Rutten SJ et al 2009; Dixon JB, et al, 2001), nomeadamente nos aspetos relacionados com a mobilidade física e estado geral de saúde (Wadden et al, 1996). Estudos comprovam que a cirurgia bariátrica envolve também alterações do comportamento (Mamplekou, 2005), e que, além do ato cirúrgico, os fatores psicológicos têm um papel fundamental nos resultados a longo prazo (Waters et al, 1991).

Os comportamentos alimentares, certos traços de personalidade e a psicopatologia, podem ser preditores do sucesso da perda de peso, assim como da qualidade de vida pós-operatória (Choban PS et al, 1999). Dada a alta taxa de incidência de distúrbios psiquiátricos no doente obeso, torna-se fulcral uma correta identificação e tratamento destes sintomas para um melhor prognóstico pós-operatório. A identificação dos aspetos do perfil psicológico do paciente ajudará nas intervenções psicossociais pré e pós-operatórias (Waters et al, 1991). Os sintomas depressivos continuamente relatados na obesidade, são marcadamente diminuídos após a perda de peso (Wadden et al, 1996).

Foi também demonstrada uma melhoria da função sexual das mulheres após cirurgia bariátrica (Karlsson J et al, 1998), nomeadamente no que diz respeito à fertilidade.

1.5.1. Banda Gástrica

A cirurgia de banda gástrica é considerada um importante meio de indução controlada de perda de peso a longo prazo (Lundell L, 2012; Korenkov M, 2007). A cirurgia de banda gástrica ajustável laparoscópica, é um procedimento cirúrgico seguro para tratamento da obesidade mórbida (Rosenthal RJ et al, 2006), com uma taxa de mortalidade peri-operatória de 0.0%, taxa de mortalidade por causa desconhecida num período superior a 12 anos após a cirurgia de 3,7%, e de uma taxa de morbilidade de 39% (Himpens J et al, 2011) e comparada com tratamentos conservadores esta cirurgia leva a uma redução do risco de morte em 29% (Sjöström L et al, 2007). Com a cirurgia restritiva gástrica laparoscópica (colocação de banda gástrica *lap-band®*) é conseguida uma gradual, contínua e bem programada perda de peso (Pilone et al, 2012), reduzindo as comorbilidades em mais de 75% dos doentes, incluindo a resposta inflamatória sistémica (Van WG et al, 1998; Dixon JB et al, 2001; Rutten SJ et al, 2009; Mamplekou, 2005; Mathus et al, 2007). Korenkov M. e colaboradores em 2007, concluiram que ao fim de 8 anos após cirurgia restritiva laparoscópica, a prevalência da diabetes tipo 2 baixou de 10% para 4%, de doença pulmonar baixou de 15% para 5%, HTA decresceu de 43% para 27%, e dor do joelho de 47% para 38% dos doentes. Este tipo de cirurgia promove uma perda de peso efetiva, embora complicações funcionais dos procedimentos possam influenciar o sucesso final. Deverão ser encontrados métodos capazes de auxiliar na escolha do método cirúrgico mais indicado para cada indivíduo, de forma a reduzir as complicações pós-operatórias (Crea N et al, 2009).

Diversa literatura refere o facto de a cirurgia de banda gástrica ajustável laparoscópica proporcionar uma melhoria significativa do perfil lipídico com redução dos valores de Tg, CT, LDL-c e razão Tg/HDL-c (Zhang F. et al, 2011), e diminuição dos níveis de glicose sérica (Hady HR et al, 2012), ocorrendo as alterações mais significativas nos 3 primeiros meses (Rutten SJ et al, 2009). Como resultado da cirurgia, verifica-se um aumento da produtividade na atividade profissional ao longo do tempo,

com redução do absentismo, sendo os indivíduos mais ativos nas suas tarefas, devido à melhoria do seu estado de saúde (Rutten SJ et al, 2009).

Van WG e colaboradores, em 1998, publicaram um artigo em que demonstram que a esperança de vida destes doentes se tornou sobreponível à da população em geral. Muitos doentes reiniciaram atividade desportiva após a cirurgia, sendo este mais um indicador de uma nova forma de vida (Mathus et al, 2007; Rutten SJ et al, 2009). Estudos recentes como o de Faria S. e colaboradores, em 2009 comprovaram que os hábitos alimentares pós-cirurgia bariátrica, se correlacionam com a obtenção de sucesso na perda de peso. Os que habitualmente se alimentam de *snacks* (batatas fritas, pipocas, etc.), estão associados com piores resultados em termos de percentagem de peso em excesso perdido (%EWL), seguidos pelos que têm por hábito petiscar doces (*sweet-eating*). O grupo com melhores resultados, foi o dos que possuíam hábitos alimentares próximos do normal. Este e outros autores, salientam que um acompanhamento diferencial de acordo com os tipos de hábitos alimentares de cada indivíduo, poderá auxiliar na obtenção de melhores resultados na perda de peso (Shah M et al, 2006). Para além do procedimento cirúrgico, é essencial o acompanhamento e orientação por parte de um nutricionista, que possui as ferramentas necessárias para o aconselhamento alimentar dos doentes, de forma a conseguir instituir hábitos alimentares equilibrados (Faria S et al, 2009). A banda gástrica ajustável laparoscópica pode ser considerada uma opção cirúrgica em pacientes super-super obesos (IMC$\geq$60 kg/m^2). O objetivo de uma redução de IMC $\leq$30 kg/m^2 pode ser equacionada com um acompanhamento individualizado por parte da equipa multidisciplinar (Torchia F et al, 2009).

Embora mais estudos sejam necessários no futuro, alguma literatura recente refere que os resultados de %EWL, na cirurgia laparoscópica de banda gástrica a longo-prazo (mais de 5 anos de *follow–up*), são menos promissores que o esperado, com uma %EWL de 41,8% ao fim de 3 anos, de 33,2% após os 5 anos, e 29,9% após 7 anos (Scozzari G et al, 2009).

O sistema Lap-band® utilizado no Hospital da Prelada, está indicado na redução de peso na obesidade mórbida em pacientes com IMC$\geq$ 40 kg/m^2, ou IMC$\geq$ 35 kg/m^2 com uma ou mais comorbilidades associadas (Allergan Inc, 2011). A abdominoplastia

após significativa perda de peso, deve ser equacionada de forma a melhorar a qualidade de vida e posição psicossocial (Lazar et al, 2009).

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Como previamente referido, a obesidade está associada com aumento do risco de DCV. Este aumento de risco poderá estar relacionado com o aumento no processo inflamatório ou com alterações no perfil lipídico. A cirurgia de banda gástrica tem vindo a ser usada no tratamento da obesidade, condicionando diminuição significativa do peso corporal, e consequentemente no IMC. Assim, o principal objetivo deste trabalho é o de avaliar as alterações eritropoiéticas, inflamatórias, e do perfil lipídico associadas à diminuição de peso 3 meses após cirurgia de banda gástrica.

Este trabalho tem também como objetivos específicos:

(1) Caraterização antropométrica da população obesa, antes e após cirurgia bariátrica.

(2) Registo das comorbilidades associadas com a obesidade.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos neste estudo um grupo de 46 doentes inscritos no programa cirúrgico de colocação de banda gástrica no Hospital da Prelada-Dr. Domingos Braga da Cruz, Porto, Portugal. Os doentes foram selecionados aleatoriamente, com idades compreendidas entre os 22 e os 62 anos (média 40.57±10.35 anos), dos quais 13,04% são do sexo masculino e 86,96% do sexo feminino. Os indivíduos incluídos neste estudo possuíam um IMC acima de 33 kg /m^2 (43.1± 6.2 kg /m^2), foram submetidos a cirurgia bariátrica de colocação de banda gástrica (*lap band®*), e reavaliados após 3 meses. Doentes com infeções, doenças cardíacas ou da tiróide crónicas, cancerígenas, ou casos de gravidez foram excluídos. Todas as cirurgias foram efetuadas pela mesma equipa cirúrgica, nas mesmas condições pré-estabelecidas, e seguindo todos os habituais procedimentos anestésico-cirúrgicos. No intervalo de tempo do estudo, não foram descritos acontecimentos adversos, nem houve necessidade de novo procedimento cirúrgico. Nenhum dos doentes teve complicações pós-operatórias graves.

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo comité de ética do Hospital da Prelada. As questões éticas relacionadas com o estudo realizado seguem os padrões estabelecidos pela declaração de Helsínquia, adotada em 1964 pela Associação Médica Mundial, que defende que «a investigação médica está sujeita a normas éticas que servem para promover o respeito por todos os seres humanos e para proteger a sua saúde e os seus direitos individuais». Todos os participantes no estudo deram o consentimento informado escrito.

Foi definida a hipercolesterolémia no doente como tendo um nível elevado de colesterol total (CT> 200 mg/dL). Hipertensão foi definida como pressão sanguínea sistólica e/ou diastólica que é > percentil 95 por género, idade e altura em mais de três ocasiões. A diabetes tipo 2 foi definida baseada nos critérios da American Diabetes Association em 2010.

3.2. AVALIAÇÃO ANALÍTICA

Entre Julho de 2011 e Maio de 2012, após as consultas pré-cirúrgicas com a equipa multidisciplinar, de cirurgia geral, nutrição e psicologia, foram colhidas a todos os doentes incluídos neste estudo amostras de sangue venoso em jejum, e ao final de 3 meses após colocação da banda gástrica foram reavaliados. Foi efetuado o hemograma completo com contagem de plaquetas e de reticulócitos, doseamento do ferro sérico, ferritina, TRF, PCRas, CT, colesterol LDL, colesterol HD, Tg, bilirrubina total, direta e indireta. Todas as amostras foram obtidas seguindo as normas de colheita implementadas no Hospital. No momento da recolha das amostras biológicas, foi também efetuado um inquérito com registo dos dados antropométricos (género, idade, peso e altura), IMC e registo da presença ou ausência de comorbilidades (hipertensão, diabetes, apneia do sono e osteoartroses).

O hemograma completo, com contagem de plaquetas, e de reticulócitos, foi efetuado utilizando o equipamento *Sysmex XT-2000i (Emilio Azevedo Campos, Porto, Portugal),* usando os kits reagentes *Sulfolyser, Stromatolyser FB, Stromatolyser 4DS, Stromatolyser 4DL, Ret Search II+Dye, Cellclean* e *Cellpack*. Este autoanalisador processa os parâmetros analíticos pelo método de deteção de resistência elétrica (método de focagem microdinâmica) e citometria de fluxo utilizando laser semi-condutor e o método Hb-SLS. A bilirrubina total e bilirrubina direta foram processadas no equipamento *Olympus AU-400 (Izasa, Porto, Portugal),* por ensaio de cor fotométrico, utilizando o kit reagente *Total bilirrubin*, e *Direct bilirrubin*, da *Beckman coulter*. O índice de produção de reticulócitos foi calculado pela fórmula Htc(%) x Ret(%) /0.45. A razão neutrófilo/linfócito foi calculada dividindo o número de neutrófilos pelo número de linfócitos. A bilirrubina indireta é calculada pela diferença entre bilirrubina total e bilirrubina direta.

Em relação aos paramêtros do ferro, foi efetuado o ferro sérico e a TRF, utilizando o autoanalisador *Olympus AU-400 (Izasa, Portugal)* com os kits *Iron* e *Transferrin* da *Beckman coulter;* o ferro sérico pelo método de ensaio de cor fotométrico, e a TRF por imunoturbidimetria. A ferritina foi efetuada no autoanalisador *Axsym System (Abbott),* por MEIA (Imuno ensaio enzimático de micropartículas)

usando o kit reagente *Ferritin* da *Abbot*. A saturação da transferrina é calculada pela equação 70,9 x valor do ferro (µg/dl)/TRF(mg/dl).

A PCRas foi processada no *Olympus AU-400* (Izasa, Portugal), por imunoturbidimetria, usando o kit *PCR reagent*, da *Beckman coulter*. Este equipamento foi também utilizado no doseamento do CT, colesterol HDL, colesterol LDL e Tg que foram efetuados, pela metodologia de ensaio colorimétrico enzimático, usando os kits *Cholesterol*, *HDL Cholesterol*, *LDL Cholesterol* e *Triglyceride* da *Beckman coulter*. Para valores de Tg até 400 mg/dL o colesterol LDL é calculado pelo autoanalisador, através da fórmula matemática de Friedewald, LDL= CT-HDL-TG/5. A razão Tg/colesterol HDL é calculada dividindo o valor de Tg pelo de colesterol HDL. A razão CT/colesterol HDL é calculado dividindo o CT pelo colesterol HDL.

3.3. ANÁLISE DE DADOS

Foi utilizado o teste de Komogorov-Smirnov para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. As variáveis com distribuição normal, foram apresentadas com média±desvio padrão, as variáveis com distribuição não normal, foram apresentadas com mediana (percentil 25-percentil 75). Diferenças de médias para as variáveis com distribuição normal foram avaliadas usando o teste t para amostras emparelhadas, enquanto que nas variáveis com distribuição não normal foi utilizado o teste de Wilcoxon. Correlações entre variáveis foram efetuadas usando o teste de correlação de Pearson ou de Spearman.

Os testes estatísticos foram analisados usando o SPSS® 19.0 para Windows®, e o índice de $p<0.05$ foi definido como estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

A tabela 1 resume a caraterização da população estudada e a presença de comorbilidades. Do total dos doentes estudados, 17.39% eram consumidores de doces, 39,13% sofriam de HTA, 19.57% eram diabéticos, 50% tinham hipercolesterolémia, 4.34% possuíam apneia do sono, e 2.17% osteoartroses (Tabela 1).

Tabela 1 – Caraterização da população estudada e presença de comorbilidades.

Caraterísticas	Dados
Número de indivíduos (n)	46
Género (% masculino)	13.04
Idade (anos)	40.57±10.35
Consumidor de doces (%)	17.39
Hipertensão (%)	39.13
Diabetes (%)	19.57
Hipercolesterolémia (%)	50.00
Apneia sono (%)	4.34
Osteoartrose (%)	2.17

Na tabela 2 estão descritos os dados antropométricos e hematológicos nos dois momentos de avaliação laboratorial, antes e 3 meses após a cirurgia. Na tabela 3 estão descritos o metabolismo do ferro, o perfil inflamatório e perfil lipídico, antes e 3 meses após a cirurgia.

Dados antropométricos

O peso pré-operatório médio foi de 115.03±22.39 kg, o IMC pré-operatório médio foi de 43.10±6.16 kg/m². Três meses após a cirurgia, o peso médio desceu significativamente para 99.90±19.53 kg ($p<0.001$), assim como o IMC baixou também significativamente para 37.37±6.28 de kg/m^2 ($p<0.001$).

Perfil hematológico

Não se verificaram alterações significativas na concentração de hemoglobina, na contagem de eritrócitos, nem no hematócrito na avaliação efetuada 3 meses após a cirurgia. No entanto, o VGM baixou significativamente ($p=0.007$), e a contagem de reticulócitos e o IPR diminuíram significativamente ($p<0.001$ em ambos). Verificou-se igualmente redução significativa da contagem de leucócitos e neutrófilos ($p=0.007$ e $p=0.009$), bem como tendência nos linfócitos ($p=0.052$) e na razão neutrófilo/linfócito ($p=0.052$). O VPM aumentou significativamente (p=0.035). A concentração sérica de bilirrubina total ($p=0.02$), de bilirrubina direta ($p=0.04$), e de bilirrubina indireta ($p=0.008$) aumentaram significativamente.

Metabolismo do ferro e perfil inflamatório

Relativamente ao metabolismo do ferro, a concentração de TRF baixou significativamente ($p<0.001$), e a saturação da transferrina aumentou significativamente ($p=0.010$) três meses após cirurgia.

Em relação ao perfil inflamatório, houve uma diminuição significativa do valor médio da PCRas três meses após colocação da banda gástrica ($p=0.036$).

Perfil lipídico

As alterações mais significativas no metabolismo lipídico ocorreram com os Tg, e com a razão Tg/HDL, a diminuírem significativamente após cirurgia (p=0.001 e p=0.02). O colesterol total, HDL-c e o LDL-c não sofreram alterações, assim como a razão CT/HDL (p=0,664).

Tabela 2 - Dados antropométricos e hematológicos antes e após a cirurgia.

	Antes da cirurgia (n=46)	Após cirurgia (n=46)	*P*
Peso (kg)	115.03±22.39	99.90±19.53	<0.001 [a]
IMC (Kg/m^2)	43.10±6.16	37.37±6.28	<0.001 [a]
Hb (g/dL)	13.90(13.18-14.90)	13.65(13.15-14.83)	0.683
RBC (X 10 ^{12}/L)	4.84±0.39	4.83±0.38	0.830
Ht (%)	41.65(40.28-44.40)	41.65(39.88-43.68)	0.304
VGM (fl)	87.44±3.78	86.85±3.73	0.007 [a]
HGM (pg)	29.20(27.75-30.13)	29.30(28.18-29.90)	0.553
CHGM (g/dL)	33.12±1.00	33.28±0.91	0.034 [a]
RDW (%)	13.48±0.88	13.61±0.92	0.034 [a]
Reticulócitos (X10^9/L)	63.05(50.07-77.85)	41.50(35.65-52.00)	<0.001 [a]
IPR	129.57±44.96	87.12±32.38	<0.001 [a]
Leucócitos (x 10 ^{9}/L)	8.09(6.28-9.76)	7.20(5.70-8.66)	0.007 [a]
Neutrófilos (x 10 ^{9}/L)	5.06(3.47-6.47)	4.27(3.16-5.55)	0.009 [a]
Eosinófilos (x 10 ^{9}/L)	0.14(0.09-0.21)	0.11(0.07-0.18)	0.007 [a]
Basófilos (x 10 ^{9}/L)	0.02(0.02-0.03)	0.02(0.01-0.03)	0.012 [a]
Linfócitos (x 10 ^{9}/L)	2.50±0.76	2.39±0.83	0.052
Monócitos (x 10 ^{9}/L)	0.43(0.31-0.55)	0.39(0.32-0.50)	0.167
Razão Neutrófilo/Linfócito	2.13±0.82	1.99±0.72	0.052
Plaquetas (x 10 ^{9}/L)	273.46±61.50	263.80±62.36	0.103
VPM (fl)	10.35±0.66	10.53±0.73	0.035 [a]
Bilirrubina Total (mg/dl)	0.50(0.48-0.70)	0.60(0.50-0.80)	0.02 [a]
Bilirrubina Direta (mg/dl)	0.10(0.10-0.10)	0.10(0.10-0.13)	0.04 [a]
Bilirrubina Indireta (mg/dl)	0.40(0.38-0.52)	0.50(0.40-0.70)	0.008 [a]

IMC-índice de massa corporal, Hb-hemoglobina, RBC-eritrócitos, Ht-hematócrito, VGM-volume globular médio, HGM-hemoglobina globular média, CHGM-concentração hemoglobina globular média, RDW-índice distribuição de eritrócitos, IPR-índice de produção de reticulócitos, VPM-volume plaquetar médio. Os resultados estão apresentados como média ± desvio padrão (X±δ), ou como mediana (perc 25-percentil 75), [a] $p<0.05$, estatisticamente significativo.

Tabela 3 – Resultados do estudo do metabolismo do ferro, inflamação e perfil lipídico antes e após cirurgia.

	Antes da cirurgia (n=46)	**Após cirurgia (n=46)**	***P***
Metabolismo do ferro			
Ferro (µg/dl)	79.98±29.17	84.50±28.31	0.276
Transferrina (mg/dl)	288.39±37.93	266.37±40.45	<0.001[a]
Ferritina (ng/dl)	91.30 (45.30-119.10)	78.70 (46.18-142.33)	0.793
Saturação da transferrina (%)	20.10±8.12	23.16±8.94	0.010[a]
Perfil Inflamatório			
PCR (mg/dl)	0.68 (0.38-1.29)	0.55 (0.23-1.33)	0.036[a]
Perfil lipídico			
Colesterol total (mg/dl)	202.57±34.58	200. 33±46.77	0.693
HDL-c (mg/dl)	58.46±14.14	56.72±13.25	0.165
LDL-c (mg/dl)	114.10±29.77	119.48±37.12	0.258
Triglicerídeos (mg/dl)	125.00 (95.75-180.25)	102.50 (83.00-127.75)	0.001[a]
Tg/HDL	2.77±1.97	2.30±1.74	0.02[a]
CT/HDL	3.59±0.80	3.63±0.86	0.664

Os resultados estão apresentados como média ± desvio padrão (X±δ), ou como mediana (perc 25-percentil75);

[a] *p<0.05*,estatisticamente significativo.

PCR- proteína C reativa, HDL-c –colesterol de alto peso molecular, LDL-c- colesterol de baixo peso molecular

Tg/HDL-razão triglicerídeos/colesterol HDL

CT/HDL- razão colesterol total/ colesterol HDL

Encontramos uma correlação positiva (r=0.315; p=0.033) entre a variação da concentração de hemoglobina e a variação do IMC antes e após a cirurgia (Fig.10).

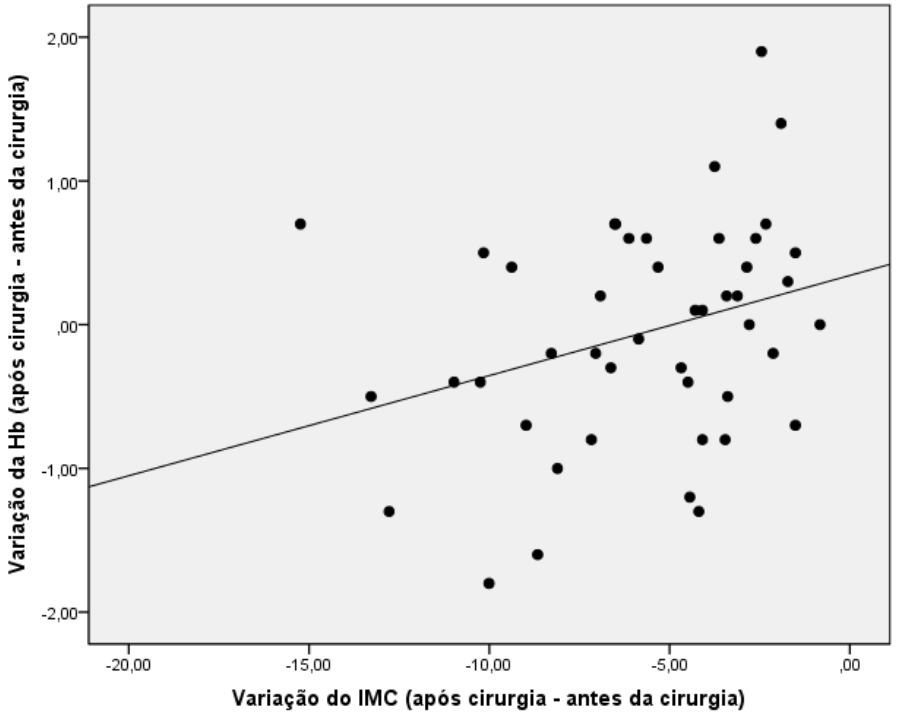

Figura 10. Correlação positiva (r=0.315; p=0.033) entre a variação da concentração de hemoglobina e a variação do IMC antes e após a cirurgia.

Encontramos também uma correlação positiva (r=0.444; p=0.002) entre a variação da contagem de reticulócitos e a variação do IMC antes e após a cirurgia (Fig. 11).

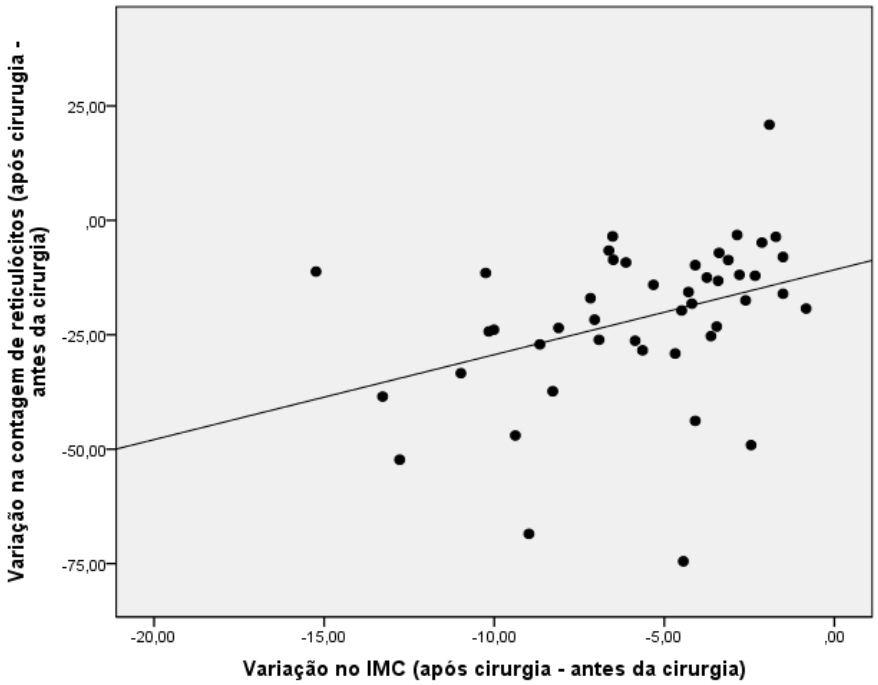

Figura 11. Correlação positiva (r=0.444; p=0.002) entre a variação da contagem de reticulócitos e a variação do IMC antes e após a cirurgia.

Verificou-se existir uma correlação positiva (r=0.432; p=0.003) entre a variação da contagem de neutrófilos e a variação do IMC antes e após a cirurgia (Fig. 12).

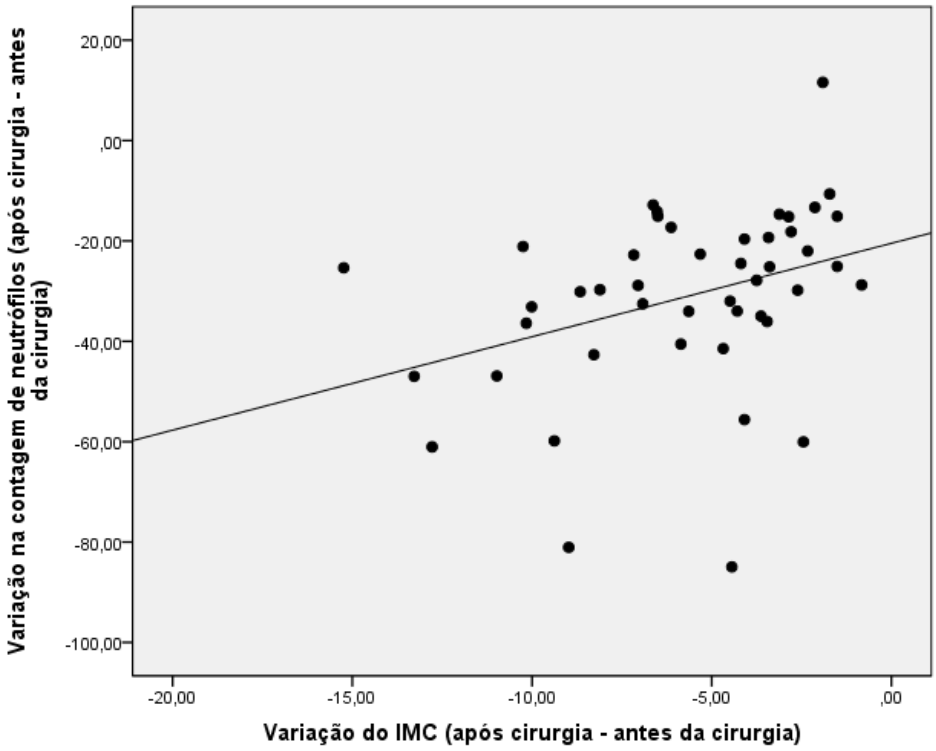

Figura 12. Correlação positiva (r=0.432; p=0.003) entre a variação da contagem de neutrófilos e a variação do IMC antes e após a cirurgia.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Está descrito na literatura que, no estado inflamatório de baixo grau caraterístico da obesidade, o papel ativo dos adipócitos, incluí a produção de mediadores inflamatórios (citocinas), e interação celular com os macrófagos residentes. A vascularização do TA pode tornar-se insuficiente, levando à hipoxia, que pode ser também um fator crítico no estado inflamatório (Wood et al, 2009).

Este estado inflamatório está diretamente relacionado com o aumento da adiposidade corporal**,** assim será de esperar que a perda de peso corporal se associe com redução da infiltração do TA pelos macrófagos, e melhoria do perfil inflamatório. O aumento do tamanho dos adipócitos e a acumulação de macrófagos, pode aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, e proteínas de fase aguda, uma vez que os adipócitos hipertrofiados e os macrófagos são capazes de secretar tais citocinas e assim, contribuir para as consequências fisiopatológicas da obesidade. (Bastard JP et al, 2006; Weisberg SP et al, 2003).

Em obesos, quando é atingida uma redução significativa do IMC, com diminuição de TA, parece ocorrer uma reversão da inflamação de baixo grau, e dos fatores de risco associados (Ramalho R, 2008).

Nos 46 doentes com obesidade mórbida estudados, observou-se, 3 meses após a cirurgia, uma significativa perda média de peso por doente de 15.13 kg, com diferenças estatisticamente significativas também no IMC, com uma redução média de 5.73 kg/m², o que está de acordo com o estudo de Ramalho R. e colaboradores, em 2009, que refere uma perda de peso de 9.84 kg, 1 mês após banda gástrica e diminuição significativa no IMC. Observaram-se níveis elevados de PCR (mediana=0.68 mg/dL) no pré-operatório (valor normal de PCR até 0.60 mg/dL), resultados que estão de acordo com a literatura, que refere um quadro inflamatório sistémico de baixo grau (Brooks et al, 2010). Passados 3 meses observamos uma melhoria no processo inflamatório, demonstrado pela diminuição significativa da PCR (p=0.036), da contagem de leucócitos (p=0.007) e de neutrófilos (p=0.009) e tendência para diminuição da razão neutrófilo/linfócito (p=0.052). Embora tanto os neutrófilos como os linfócitos tenham diminuído após a cirurgia, a razão neutrófilo/linfócito também diminuiu, o que reflete a redução mais

acentuada no número de neutrófilos. Estas alterações podem ser explicadas com a perda de TA, associadas com a cirurgia e consequente melhoria do estado inflamatório. O valor de IMC perdido parece estar diretamente relacionado com a diminuição da contagem de neutrófilos, o que está de acordo com a diminuição da resposta inflamatória e imune, carateristicamente aumentadas na obesidade (Wisse B, 2004).

O aumento estatisticamente significativo da bilirrubina, total, direta e indireta (p=0.02, p=0.04 e p=0.008), ocorre provavelmente devido à redução da volémia associada à perda de peso, o que poderá associar-se ao aumento da destruição eritrocitária. O decréscimo do IMC está correlacionado com a diminuição do valor de hemoglobina, o que também corrobora esta hipótese. Adicionalmente, a diminuição da contagem de reticulócitos e do IPR após os três meses poderá também estar relacionada com a diminuição da volémia, com consequente redução da massa eritrocitária ou, teoricamente, pelo facto de na inflamação o ferro ser incorporado de uma forma insuficiente na hemoglobina dos eritroblastos e não conseguir suprir as necessidades medulares, estimulando a eritropoiese, traduzida na libertação de maior quantidade de eritrócitos imaturos no plasma circulante dos doentes do nosso estudo.

Em relação ao metabolismo do ferro, tal como Ramalho R. e colaboradores, em 2009, os nossos doentes apresentaram um aumento significativo na saturação da transferrina, associado a uma diminuição significativa na transferrina, e a tendência para aumento do ferro sérico no pós-cirúrgico, o que é compatível com aumento da absorção de ferro, e ao aumento da disponibilidade em ferro para a eritropoiese. Este aumento poderá estar relacionado com a diminuição dos níveis de hepcidina, associada à diminuição da inflamação associada com a perda de peso. De facto, a inflamação, sobretudo via IL-6, induz aumento da produção da hepcidina pelos hepatócitos, principal regulador negativo da entrada de ferro no organismo, o que condiciona a inibição da libertação de ferro dos macrófagos e das células intestinais, através da degradação da FPN, proteína transmenbranar exportadora de ferro (Theurl et al, 2009; Means et al, 2004).

Adicionalmente, a significativa redução na contagem de reticulócitos no pós-operatório, assim como do IPR, com uma correlação positiva entre a variação da

contagem de reticulócitos e a variação de IMC, comprovam a maior eficácia da eritropoiese associada à perda de peso.

A nível do metabolismo lipídico, observou-se uma melhoria do perfil, comprovado pela significativa diminuição dos Tg (p=0.001), e da razão Tg/HDL (p=0.02). Ao contrário de Zhang F. e seus colaboradores, em 2011, o mesmo não se verificou no CT (p=0.693), nem na razão CT/HDL (p=0.664).

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A cirurgia de banda gástrica é um eficaz meio de perda de peso na obesidade mórbida, que promove uma melhoria do perfil inflamatório dos doentes, e um aumento da disponibilidade em ferro, proporcionando uma eritropoiese mais eficaz.

Nos doentes estudados verificou-se uma melhoria do metabolismo lipídico, e do processo inflamatório sugerindo uma redução do risco de DCV, obtida pela perda de peso nos doentes incluídos neste estudo.

Estudos que proporcionem um seguimento mais alargado dos doentes, assim como uma maior amostragem, serão imperativos, para testar por um lado, a possível continuidade da eficácia da perda de peso do obeso a longo prazo, assim como a melhoria do quadro inflamatório e consequente incremento de eficiência na absorção do ferro que ficará disponível para a eritropoiese. Tais conclusões serão de importância superlativa uma vez que um melhor conhecimento do metabolismo e absorção do ferro nestes doentes, terá implicações na prevenção e terapêutica com suplementação de ferro.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adamson J. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. American Society of Hematology Education Program Book (2008); 159-65.

Aeberli I; Hurrell R.F; Zimmermann M.B. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. International Journal of Obesity (2009); 33:1111-7.

Alhamdani A; Wilson M; Jones T; Taqvi L; Gonsalves P; Boyle M; Mahawar K; Balupuri S; Small PK. Laparoscopic adjustable gastric banding: a 10-year single-centre experience of 575 cases with weight loss following surgery. Obesity Surgery (2012); 22(7): 1029-38.

Allergan Inc. 2011. Disponível em: http://www.lapband.com. Acesso em 23-06-2012.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diab Care.(2010); 33 Supll 1:S62-9.

Andrews N. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood. (2008); 112: 219-30.

Angrisani L; Furbetta F; Doldi SB; Basso N, Lucchese M; Giacomelli M; Zappa M; Di Cosmo L; Veneziani A; Turicchia GU; Alkilani M; Forestieri P; Lesti G; Puglisi F; Toppino M; Campanile F; Capizzi FD; D'Atri C,Scipioni L; Giardiello C; Di Lorenzo N; Lacitignola S; Belvederesi M; Marzano B; Bernante P; Iuppa A; Borrelli V; Lorenzo M. Italian Collaborative Study Group for theLap-BandSystem. Results of the Italian multicenter study on 239 super-obese patients treated by adjustable gastric banding. Obesity Surgery (2002); 12(6): 846-50.

Antunes A.; Moreira P. Prevalence of overweight and obesity in Portuguese children and adolescents. Acta médica Portuguesa.(2011) 24(2): 279-84.

Appel S.J; Jones E.D; Kennedy-Malone L. Central obesity and the metabolic syndrome: implications for primary care providers. Journal of American Academy of Nurse Practitioners. (2004) ; 16(8): 335-42.

Arnlov J; Ingelsson E; Sundström J; Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. Circulation (2010); 121: 230-36.

Ausk KJ; Ioannou G.N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. Obesity (2008); 16: 2356-2361.

Balistreri CR; Caruso C; Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. Mediators of Inflammation (2010); 80: 2078.

Bastard J.P; Maachi M; Lagathu C; Kim MJ; Caron M; Vidal H; Capeau J; Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. European Cytokine Network (2006); 1781: 4-12.

Berg A.H; Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circulation Research. (2005); 13; 96(9): 939-49.

Berghöfer A; Pischon T; Reinhold T; Apovian C.M; Sharma A.M; Willich S.N. Obesity prevalence from a europen perspective: a systematic review. BMC Public Health (2008) 8:200.

Black D.W; Goldstein R.B; Mason E.E. Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. American Journal of Psychiatry (1992); 149(2): 227-34.

Brooks G.C; Blaha M.J; Blumenthal R.S. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. American Journal of Cardiology. (2010); 106(1): 56-61.

Buchwald H; Williams S.E. Bariatric surgery worldwide 2003. Obesity Surgery. (2004); 14: 1157-64.

Burneiko R.C; Diniz Y.S; Galhardi C.M; Rodrigues H.G; Ebaid G.M; Faine L.A; Padovani C.R; Cicogna A.C.; Novelli E.L. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. Food Chemical Toxicology.(2006); 44 (7):1167-72.

Byrne TK. Complications of Surgery for obesity. Surgical Clinics of North America. (2001); 81(5): 1181-93.

Capuano V; Bambacaro A; D'Arminio T; Vecchio G; Cappuccio L. Correlation between body mass index and others risk factors for cardiovascular disease in women compared with men. Monaldi Archives for Chest Disease. (2003); 60(4): 295–300.

Cataneo C.e; Carvalho A; Galindo E.a. Obesity and psyhological aspects: emotional and cognitive development, self concept, locus of control and anxiety. Psicology Reflex Critics. (2005); 18(1): 39-46.

Carpenter K.; Hasin D.S.; Allison D.B.; Faith M.S. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation and suicide attemps: results from a general population study. American Journal of Public Health (2000); 90(2): 251-57.

Chew G.T.; Gan S.K.; Watts G.F. Revisiting the metabolic syndrome. Medical Journal of Australia. (2006); 16:445.

Choban P.S; Onyejekwe J; Burge J.C; Flancbaum L. A health status assessment of the impact of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. Journal of American College of Surgeons (1999); 188(5): 491-97.

Cinti S; Mitchell G; Barbatelli G; Murano I; Ceresi E; Faloia E; Wang S; Fortier M; Greenberg AS; Obin M.S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. Journal of Lipid Research (2005); 46(11): 2347-55.

Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Practice & Research Clinical Haematology. (2005); 18: 319-32.

Crea N; Pata G; Della Casa D; Minelli L; Maifredi G; Di Betta E; Mittempergher F. Improvement of metabolic syndrome following intragastric balloon: 1 year follow-up analysis. Obesity Surgery. (2009); 19: 1084-8.

Cugno M; Castelli R; Mari D; Mozzi E; Zappa M.A; Boscolo-Anzoletti M; Roviaro G; Mannucci P.M. Inflammatory and prothrombotic parameters in normotensive non-diabetic obese women: effect of weight loss obtained by gastric banding. Internal and Emergency Medicine, (2011); 7(3): 237-42.

De Domenico I; Ward DM; Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. Journal of Clinical Investigation. (2007); 117(7): 1755-8.

Deicher R; Hörl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis. European Journal of Clinical Investigation. (2006); 36(5): 301-9.

Dixon J.B; Dixon M.E; O'Brien P.E. Quality of life after lap-band placement: influence of time, weight loss, and comorbidities. Obesity Research. (2001); 9: 713-21.

Eckel RH; Alberti KG; Grundy SM; Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. (2010); 375 (9710): 181-3.

Esmon CT et al. The impact of the inflammatory response on coagulation. Thrombosis Research. (2004); 114: 321-7.

Eyzaguirre F; Silva R; Román R; Palacio A; Cosentino M; Vega V; García H. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents who consult with obesity. Revista Medica Chile, (2011); 139(6): 732-8.

Fantuzzi et al. Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease. Nutrition and Health (2007); 253-9.

Faria S; Oliveira E; Pereira O; Kiyomi M. Snack-eating patients experience lesser weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Obesity Surgery. (2009); 19(9): 1293-6.

Farrow C.V; Tarrant M. Weight-based discrimination, body dissatisfaction and emotional eating: the role of perceived social consensus (2009); Psychology Health, 24(9): 1021-34.

Festa A; D'Agostino R Jr; Howard G; Mykkänen L; Tracy R.P; Haffner S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation (2000); 102: 42-7.

Figueiredo et al. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. (2010); 32(2): 18-21.

Ford E.S; Giles W.H; Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA (2002); 287(3): 356-9.

Freeman A.L; Pendleton R.C; Rondina M.T. Prevention of venous thromboembolism in obesity. Expert Review Cardiovascular Therapy (2010); 8: 1711-21.

González C.A; Pera G; Quirós J.R; Lasheras C; Tormo M.J; Rodriguez M; Navarro C; Martinez C, Dorronsoro M; Chirlaque M.D; Beguiristain J.M; Barricarte A; Amiano P; Agudo A. Types of fat intake and body mass index in a Mediterranean country. Public Health Nutrition. (2000); 3: 329–6.

Hady HR, Golaszewski P, Zbucki RL, Dadan J. The influence of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss, plasma ghrelin, insulin, glucose and lipids. Folia Histochemica Cytobiologica (2012); 50(2): 157-85.

Hajer G.R; van Haeften T.W; Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J. (2008); 24, 2959-71.

Hedley A.A.; Ogden C.L., Johnson C.L.; Carroll M.D.; Curtin L.R.; Flegal K.M. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. JAMA. (2004); 291(23): 2847-50.

Helena Z.W. Iron physiology and metabolism. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. (2010); 32(2): 08-17.

Himpens J, Cadière GB, Bazi M, Vouche M, Cadière B, Dapri G. Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding. Archives of Surgery. (2011); 146(7): 802-7.

Hoffbrand A.V; Moss P.A.; Pettit J.E. Fundamentos em Hematologia. (2008); Artmed. 5ªedição: 38-49.

Humphreys L.M; Nemeth E; Fantuzzi G; Freels S; Guzman G; Holterman A.X; Braunschweig C. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. Obesity (2010); 18: 1449-56.

Karlsson J.; Sjöström L. Swedish obese subjects (SOS) an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. (1998); 22(2): 113-26.

Katodritou E et al. Recent advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease. Haematology. (2006); 9: 45-55.

Korenkov M.; Shah S.; Sauerland S.; Duenschede F. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on obesity co-morbidities in the medium and long term. Obesity Surgery (2007); 17(5): 679-83.

Kral JG et al. Morbidity of severe obesity. Obesity Surgery (2001); 81(5): 1039.

Lakka H.M.; Lakkasonen D.E.; Lakka T.A.; Niskanen L.K.; Kumpusalo E.; Tuomilehto J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 288 (2002); 2709-716.

Landin K.; Stigendal L.; Erickson E. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. Metabolism (1990)39: 1044-1048,

Lazar C.C.; Clerc I. Abdominoplasty after major weight loss: improvement of quality of life and psychological status. Obesity Surgery. (2009); 19(8): 1170-5.

Leyk D; Rohde U; Gorges W. Physical performance, body weight and BMI of young adults in Germany 2000 -2004:results of the physical-fitness-test study. International Journal of Sports Medicine. (2006); 27(8): 642-7.

Luján J.A; Frutos MD. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a randomized prospective study. Annals of Surgery. (2004); 239(4): 433-7.

Lundell L. Principles and results of bariatric surgery. Digestive diseases. (2012); 30(2): 173-7.

Mamplekou E.; Komesidou V.; Bissias C.H. Psychological condition and quality of life in patients with morbid obesity before and after surgical weight loss. Obesity Surgery. (2005); 15(8): 1177-84.

Marques-Vidal P.; Paccaud F.; Ravasco P. Ten-year trends in overweight and obesity in the adult Portuguese population, 1995 to 2005- BMC Public Health. (2011);11: 772.

Mason E.E.; Ito C. Gastric bypass in obesity. Surgicals Clinics of North America. (1967); 47(6): 1345-51.

Mason E.E; Doherty C; Maher J.W; Scott D.H; Rodriguez E.M; Blommers T.J. Super obesity and gastric reduction procedures. Gastroenterology Clinics of North America (1987); 16: 495-02.

Mathus-Vliegen E.M.; Wit L.T. Health-related quality of life after gastric banding. British Journal of Surgery. (2007); 94: 457-65.

Means RT Jr. The anaemia of infection. Baillieres Best Practice and Research Clinic Haematology. (2000); 13: 151-62.

Means RT. Hepcidin and cytokines in anaemia. Hematology. (2004); 9(5-6): 357-62.

Meigs J.B.; D'Agostino R.B.; Wilson P.W.; Cupples L.A.; Nathan D.M.; Singer D.E.; Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. Diabetes (1997); 46: 1594-600.

Mendes R.; Sousa N.; Themudo JL. Physical activity and public health: recommendations for exercise prescription. Act Med Port (2011); 24(6): 1025-30.

Muñoz M.; Botella-Romero F.; Gómez-Ramírez S.; Campos A.; García-Erce JA.. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: causes, diagnosis and proper management. Nutricion Hospitalaria. (2009); 24(6): 640-54.

Muñoz M.; Villar I.; García-Erce J.A. An update on iron physiology. World J Gastroenterology. (2009); 15(37): 4617-26.

Nemeth E; Tuttle M.S.; Powelson J.; Vaughn M.B; Donovan A; Ward D.M.; Ganz T.; Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. (2004); 306: 2090–93.

No authors listed. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Statement. (1991); 9(1): 1-20.

Ogden C.L.; Carroll M.D.; Flegal K.M. Epidemiologic trends in overweight and obesity. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America (2003); 32: 741-76.

Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. Journal of Nutrition. (2001); 131: 616-33.

Otani H. Oxidative stress as pahtogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. Antioxidant and Redox Signaling (2011); 15(7): 1911-26.

Pickup J.C.; Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetologia (1998); 41: 1241-248.

Pilone V.; Mozzi E.; Schettino A.M.; Furbetta F.; Di Maro A.; Giardiello C.; Battistoni M.; Gardinazzi A.; Micheletto G.; Perrotta N.; Busetto L.; Italian Group for Lap-Band. Improvement in health-related quality of life in first year after laparoscopic adjustable gastric banding. Surgery for Obese and Related Disease. (2012); 8(3): 260-68.

Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. New England Journal of Medicine (2000); 343: 1179-182.

Ramalho R.; Guimarães C. Papel do tecido adiposo e dos macrófagos no estado de inflamação crónica associada á obesidade-Implicações Clínicas. Acta Medica Portuguesa (2008); 21(5): 489-96.

Ramalho R.; Guimarães C.; Gil C.; Neves C.; Guimarães J.T.; Delgado L. Morbid Obesity and Inflammation: A Prospective Study After Adjustable Gastric Banding Surgery. (2009); Obesity Surgery, 19(7): 915-20.

Reaven G.M. Banting lecture 1988.Role of insulin resistance in human disease. Diabetes (1988); 37: 1595-607.

Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. Medical Clinics of North America. (2011); 95: 875-92.

Richards MM; Adams TD; Hunt SC.. Functional status and emotional well-being, dietary intake, and physical activity of severely obese subjects. (2000); Journal of American Dietetic Association,100: 67-75.

Ridker P.M.; Morrow D.A. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. Cardiology Clinics , (2003); 21: 315-25.

Roehling. Weigth-based discrimination in employment: psychological and legal aspects. Personnel Psychology (1999); 52: 969-016.

Rosenthal R.J.; Szomstein S.; Kennedy C.I.; Soto F.C.; Zundel N. Laparoscopic surgery for morbid obesity: 1,001 consecutive bariatric operations performed at The Bariatric Institute, Cleveland Clinic Florida. Obesity Surgery. (2006); 16(2): 119-24.

Rosito G.A.; D'Agostino R.B.; Massaro J.; Lipinska I.; Mittleman M.A.; Sutherland P.; Wilson P.W.; Levy D.; Muller J.E.; Tofler G.H. Association between obesity and a prothrombotic state: The Framingham Offspring Study. Thrombosis and Haemostasis (2004); 91: 683-89.

Rutten S.J.; de Goederen-van der Meij S.; Pierik R.G.; Mathus-Vliegen E.M. Changes in quality of life after balloon treatment followed by gastric banding in severely obese patients--the use of two different quality of life questionnaires. Obesity Surgery. (2009); 19(8): 1124-31.

Santos A.C.; Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults.Public Health. (2003); 117: 430–37.

Scozzari G.; Farinella E.; Bonnet G.; Toppino M.; Morino M. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding vs laparoscopic vertical banded gastroplasty in morbidly obese patients: long-term results of a prospective randomized controlled clinical trial. Obesity Surgery. (2009); 19: 1108-15.

Shah M.; Simha V.; Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. (2006); 91: 4223-31.

Shan X.; Yeo G.S.; Central leptin and ghrelin signalling: comparing and contrasting their mechanisms of action in the brain. Reviews in Endocrinology and Metabolic Disorders. (2011); 12: 197-09.

Shapo L et al. Body weight patterns in a country in transition: a population-based survey in Tirana City, Albania.Public Health Nutrition. (2003); 6: 471–77.

Sjöström L et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. New England Journal Medicine. (2007); 357: 741-52.

Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. Surgical Clinics of North America. (2001); 81: 1063.

Sugerman HJ et al. The Surgical clinics of North America. Obesity Surgery.(2001); 81, (5): 1039.

Swallen K.C.; Reither E.N.; Haas S.A.; Meier A.M.Overweight, obesity, and health-related quality of life among adolescents: the National Longitudinal Study of Adolescent Health Pediatrics. (2005); 115: 340-47.

Theurl I.; Aigner E.; Theurl M.; Nairz M.; Seifert M.; Schroll A.; Sonnweber T.; Eberwein L.; Witcher D.R.; Murphy A.T.; Wroblewski V.J.; Wurz E.; Datz C.; Weiss G. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. Blood. (2009); 113: 5277-86.

Thomas C.; Kirschbaum A.; Boehm D.; Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. Medical Oncology. (2006); 23(1): 23-36.

Torchia F.; Mancuso V.; Civitelli S.; Di Maro A.; Cariello P.; Rosano PT.; Sionne G.C.; Lorenzo M.; Cascardo A.J.; LapBand System in super-superobese patients (>60 kg/m^2): 4-year results. Obesity Surgery. (2009); 19(9): 1211-5.

Trayhurn P.; Wang B.; Wood I.S. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? British Journal of Nutrition. (2008); 100: 227-35.

Van Schouwenburg I.M.; Mahmoodi B.K.; Veeger N.J.; Bakker S.J.; Kluin-Nelemans H.C.; Meijer K.; Gansevoort R.T.; Insulin resistance and risk of venous thromboembolism: results of a population-based cohort study, Journal of Thrombosis and Haemostasis. (2012); 10 (6):1012-8.

Van WG et al. Quality of life assessment of morbidly obese patients: effect of weight-reducing surgery. American Journal of Clinical Nutrition. (1998); 67(2):197-01.

Vazzana N.; Santilli F.; Sestili S.; Cuccurullo C.; Davi G. Determinants of increased cardiovascular disease in obesity and metabolic syndrome. Current Medicinal Chemistry. (2011); 18 (34): 5267-80.

Wadden T.A.; Sarwer D.B.; Womble L.G.; Foster G.D.; McGuckin B.G.; Schimmel A. Psychosocial aspects of obesity and obesity surgery. Obesity Surgery, (2001); 81(5): 1001-24.

Wadden T.A.; Steen S.N.; Wingate B.J.; Foster G.D. Psychosocial consequences of weight reduction: how much weight loss is enough?-American Journal of Clinical Nutrition (1996); 63: 461-65.

Waters G.S.; Pories W.J.; Swanson M.S.; Meelheim H.D.; Flickinger E.G.; May H.J. Long-term studies of mental health after the Greenville gastric bypass operation for morbid obesity. (1991); American Journal of Surgery. 161(1): 157-8.

Weinstein D.A.; Roy C.N.; Fleming M.D.; Loda M.F.; Wolfsdorf J.I.; Andrews N.C.; Inappropriate expression of hepcidin is associated with refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. Blood. (2002); 100(10): 3776-81.

Weisberg S.P.; McCann D.; Desai M.; Rosenbaum M.; Leibel R.L.; Ferrante A.W .Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation. (2003); 112: 1796-808.

Weiss G.; Gordeuk V.R. Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias European Journal of Clinical Investigation. (2005); 35: 36-45.

Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. Best Practice Research Clinical Haematology. (2005); 18 (2):183-01.

Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. European Journal of Clinical Investigation. (2002); 32: 70-8.

Weiss G.; Goodnough LT. Anemia of chronic disease. New England Journal of Medicine (2005); 352(10): 1011-23.

Wisse B.E. The inflammatory Syndrome: The role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Lynked to Obesity. Journal of American Society of Nephrology. (2004); 15: 2792-800.

Wittgrove A.C.; Clark G.W.; Tremblay L.J. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. Obesity Surgery. (1994); 4(4): 353-57.

Wittgrove AC.; Clark G.W. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. Obesity Surgery. (2000); 10 (3): 233-9.

Wood I.S.; Heredia F.P.; Wang B.; Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. Procedings of Nutrition Society. (2009); 68(4): 370-7.

Worl Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic report of a who consultation on obesity. (1998); Geneva.

Zhang F.; Strain G.W.; Lei W.; Dakin G.F.; Gagner M.; Pomp A. Changes in lipid profiles in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). (2011); Obesity Surgery. 21(3): 305-09.

Zhou J.; Qin G. Adipocyte dysfunction and hypertension. American Journal of cardiovascular Disease (2012); 2(2): 143-9.