



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

EMERITA QUINTINA DE ANDRADE MOURA

**DESFECHOS CLÍNICO-METABÓLICOS EM INDIVÍDUOS OBESOS NA
VIGÊNCIA DE ALTAS CONCENTRAÇÕES DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA**

FLORIANÓPOLIS

2021

Emerita Quintina de Andrade Moura

**DESFECHOS CLÍNICO-METABÓLICOS EM INDIVÍDUOS OBESOS NA
VIGÊNCIA DE ALTAS CONCENTRAÇÕES DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª Dra. Fabíola Branco Filippin
Monteiro

Florianópolis

2021

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

Moura, Emerita Quintina de Andrade

Desfechos clínico-metabólicos em indivíduos obesos na
vigência de altas concentrações de proteínas de fase aguda /
Emerita Quintina de Andrade Moura ; orientadora, Fabíola
Branco Filippin Monteiro , 2021.

84 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Alfa-1 glicoproteína ácida. 3. Alfa-1
antitripsina. 4. Obesidade. 5. Cirurgia bariátrica. I. ,
Fabíola Branco Filippin Monteiro. II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia.
III. Título.

Emerita Quintina de Andrade Moura

**Desfechos clínico-metabólicos em indivíduos obesos na vigência de altas concentrações
de proteínas de fase aguda**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora
composta pelos seguintes membros:

Prof^a Dra. Carolina Heitmann Mares Azevedo
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Prof. Dr. Eduardo Monguilhott Dalmarco
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof^a Dra. Iara Fabrícia Kretzer
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Prof^a Dra. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof^a. Dra. Fabíola Branco Filippin Monteiro
Orientadora

Florianópolis, 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial a minha mãe, pelo incentivo e amor que sempre me dedicou.

À minha orientadora, Prof^ª Dra. Fabíola Branco Filippin Monteiro, pela competência, disposição e compreensão durante todo o processo de construção deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade

Aos voluntários que se disponibilizaram em participar deste estudo.

Ao Programa de Pós-graduação em Farmácia (PGFar) e à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) por permitirem que este trabalho fosse realizado.

À toda equipe da Unidade de Análises Clínicas do Hospital Universitário (HU/UFSC/EBESERH), em especial à chefia, na figura de Alexandro Beseke e aos colegas do setor de Imunoquímica pela amizade e apoio nesta jornada.

Aos colegas dos laboratórios LAITA e GEIMM pela colaboração durante a realização dos experimentos, em especial à Carolina Siqueira pela ajuda primordial em todos os momentos da realização deste trabalho.

À colega Natali Cardoso, pela partilha e parceria em todo o período do mestrado.

À colega Paula Elize Monteiro, pela ajuda na coleta e processamento das amostras.

E por fim, agradeço à Michelle Andrigueti pelo apoio e por estar sempre ao meu lado compartilhando todos os momentos desta caminhada.

RESUMO

A obesidade é um problema de saúde, caracterizado por um estado inflamatório de baixa intensidade. O tecido adiposo, em ambiente obesogênico perde sua homeostase e passa a secretar citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína quimioatraente dos monócitos 1 (MCP-1). A IL-6, especialmente, pode agir localmente ou no fígado desencadeando a produção de proteínas de fase aguda. A α -1 glicoproteína ácida (AGP) e α -1 antitripsina (AAT) são proteínas de fase aguda que podem ter suas concentrações elevadas devido ao processo inflamatório presente na obesidade. São proteínas com características anti-inflamatórias que possuem um importante papel imunomodulador e podem estar envolvidas na regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, pertencem ao grupo de proteínas constituinte do GlycA, um novo marcador de inflamação associado a medidas de adiposidade. Dentro deste contexto, o objetivo do estudo foi determinar e comparar as concentrações séricas da AGP e AAT em grupo de indivíduos com obesidade (GO) e em indivíduos magros (controle, GC), além de comparar as concentrações destas proteínas nos períodos anterior e posterior à cirurgia bariátrica, relacionando com o perfil inflamatório destes pacientes. As determinações de AGP e AAT foram realizadas por método imunonefelométrico e as concentrações das citocinas, IL-6, TNF- α e a MCP-1, por ensaio imunoenzimático. Como resultados, foram observadas diferenças significativas entre o GO e o GC nas concentrações de AGP, AAT, MCP-1 e IL-6. As concentrações de AGP apresentaram relação com as concentrações de IL-6 no período pré-operatório. Reduções significativas nas concentrações de AGP e IL-6 foram observadas após um ano do procedimento cirúrgico. Melhora nos parâmetros bioquímicos relacionados ao metabolismo da glicose e de lipídios, redução na utilização de fármacos hipoglicemiantes e de algumas classes de fármacos utilizados para distúrbios do sistema cardiovascular, além do aumento da suplementação de vitaminas e minerais, foram outros achados importantes observados no seguimento dos pacientes após um ano da realização da cirurgia. Com base nestes achados foi possível concluir que a elevação da AGP parece ser resultado da inflamação do tecido adiposo, já que apenas a AGP estava relacionada com as concentrações de IL-6 e suas concentrações apresentaram redução após a perda de peso decorrente do procedimento cirúrgico. Além disso a cirurgia bariátrica foi capaz de promover melhora nos parâmetros bioquímicos e no perfil farmacoterapêutico.

Palavras-chave: α -1 glicoproteína ácida. α -1 antitripsina. Obesidade. Cirurgia bariátrica

ABSTRACT

Obesity is a health problem, characterized by a low-grade inflammatory state. The adipose tissue, in an obesogenic environment, loses its homeostasis and secretes pro-inflammatory cytokines, mainly interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and the monocyte chemoattracting protein-1 (MCP-1). IL-6, in particular, can act locally or in the liver, triggering the production of acute-phase proteins. α -1 acid glycoprotein (AGP) and α -1 antitrypsin (AAT) are acute-phase proteins that may display high concentrations due to the inflammatory process present in obesity. They are proteins with anti-inflammatory properties with an immunomodulatory role, and evidence suggests their action in regulating pro-inflammatory cytokines' production. These proteins are two of the main constituents of GlycA, a new inflammation marker associated with measures of adiposity. Within this context, the study aimed to determine and compare the serum AGP and AAT levels in the patients with obesity (GO) and lean individuals (CG), comparing the concentrations of these proteins in the periods before and after bariatric surgery and connect to the inflammatory profile of these patients. Determinations of AGP and AAT were performed by an immunonephelometric method and the concentrations of cytokines, IL-6, TNF- α and MCP-1, by immunoenzymatic assay. As results, significant differences were observed between the GO and the CG in AGP, AAT, MCP-1 and IL-6 levels. AGP levels were related to IL-6 in the preoperative period. Significant reductions in AGP and IL-6 levels were observed after one year of the surgical procedure. Improvements in biochemical parameters related to glucose and lipid metabolism, reduction in the use of hypoglycemic drugs and some classes of drugs used for disorders of the cardiovascular system, in addition to increased vitamin and mineral supplementation, were other important findings observed in the follow-up of patients with obesity one year after surgery. Based on these findings, it was possible to conclude that the increase in AGP seems to be the result of inflammation of the adipose tissue, since only AGP was related to IL-6 concentrations. Its concentrations showed a reduction after weight loss resulting from the surgical procedure. Besides, bariatric surgery was able to promote improvement in biochemical parameters and pharmacotherapeutic profile.

Key words: α -1 acid glycoprotein. α -1 antitrypsin. Obesity. Bariatric surgery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de cirurgia bariátrica: <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux (BGYR) (A) e Gastrectomia Vertical <i>Sleeve</i> (GV) (B).....	26
Figura 2. Fluxograma do estudo	34
Figura 3. Índice de massa corporal (IMC) dos pacientes com obesidade (GO) e do grupo controle (GC).....	36
Figura 4. Concentrações de Interleucina-6 (IL-6) (A), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) (B) e Proteína Quimioatraente de Monócitos 1 (MCP-1) (C) dos pacientes com obesidade (GO) e do grupo controle (GC).....	37
Figura 5. Concentrações de IL-6 antes e um ano após o procedimento cirúrgico.....	38
Figura 6. Comparação das concentrações de α -1 antitripsina (AAT) (A), concentrações séricas de α -1 glicoproteína ácida (AGP) (B) entre os pacientes do grupo com obesidade (GO) e do grupo controle (GC).	38
Figura 7. Comparação das concentrações de proteínas AAT (A) e AGP (B) antes e um ano após procedimento cirúrgico.....	39
Figura 8. Correlação entre as concentrações de AAT (A) e AGP (B) com as concentrações de IL-6.	40
Figura 9. Correlação entre as concentrações de AAT (A) e AGP (B) com o IMC	40
Figura 10. Correlação entre as concentrações de AAT (A) e AGP (B) com o IMC nos GO e GC.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos grupos obeso (GO) e controle (GC) de acordo com as variáveis gênero, idade e IMC. Tipos de procedimento cirúrgico realizados pelo GO.	35
Tabela 2. Prevalência de comorbidades no grupo obeso (GO) antes do procedimento cirúrgico.	36
Tabela 3. Evolução dos parâmetros bioquímicos dos pacientes antes e após cirurgia bariátrica. Valor de P relativo à comparação entre os períodos pré-operatório e um ano após a cirurgia.	42
Tabela 4. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes do grupo obeso (GO) antes e após cirurgia bariátrica.	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAT	α 1-antitripsina
ACT	α 1-antiquimotripsina
AGP	α 1-glicoproteína ácida
ATC	Sistema Anatômico Terapêutico Químico
BGA	Bandagem gástrica ajustável
BGYR	<i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
GV	Gastrectomia vertical <i>sleeve</i>
HAP	Haptoglobina
HU	Hospital Universitário
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IFN- γ	Interferon γ
IL1Ra	Antagonista do receptor da interleucina 1
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-13	Interleucina-13
JAK2	Janus quinase
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoprotéina de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos
MCP-1	Proteína quimioatraente de monócitos 1
NK	Célula natural <i>killer</i>
OMS	Organização mundial de saúde
PCR	Proteína c reativa
PIB	Produto Interno Bruto
RNAm	Ácido ribonucléico mensageiro

SAA	Proteína amilóide sérica A
STAT3	Ativador de transcrição 3
TF	Transferrina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLR	Receptor <i>toll-like</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS.....	15
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	OBESIDADE	16
2.2	EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE	16
2.3	INFLAMAÇÃO NA OBESIDADE.....	17
2.3.1	Marcadores inflamatórios de fase aguda	19
2.3.1.1	AAT	20
2.3.1.2	AGP	21
2.3.1.3	GlycA.....	24
2.4	CIRURGIA BARIÁTRICA	25
2.4.1	Perda de peso	27
2.4.2	Perfil inflamatório	27
2.4.3	Melhora ou remissão de comorbidades	27
2.4.4	Perfil farmacoterapêutico	28
3	METODOLOGIA	30
3.1	CASUÍSTICA	30
3.2	ENTREVISTA, COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS	30
3.3	LEVANTAMENTO DE DADOS CLÍNICOS	31
3.4	DETERMINAÇÃO DE AGP E AAT	31
3.5	DETERMINAÇÃO DAS CITOCINAS.....	31
3.6	CÁLCULO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)	32
3.7	CLASSES DE FÁRMACOS	32
3.8	DEFINIÇÃO DE POLIFARMÁCIA	32

3.9	ANÁLISE DE POSSÍVEIS INTERAÇÃO FÁRMACO-FÁRMACO.....	32
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
3.11	FLUXOGRAMA DO ESTUDO	33
4	RESULTADOS.....	35
4.1	DADOS GERAIS.....	35
4.2	PERFIL INFLAMATÓRIO	37
4.2.1	Citocinas.....	37
4.2.2	Proteínas de Fase Aguda.....	38
4.2.3	Relação entre a IL-6 e as proteínas de fase aguda.....	39
4.2.4	Correlação das proteínas de fase aguda com o IMC no período pré-operatório.....	40
4.3	ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	41
4.4	ANÁLISE DO PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO.....	43
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICE A – Curvas de calibração das proteínas de fase aguda	72
	APÊNDICE B – Curvas de calibração das citocinas.....	73
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	74
	ANEXO B – Questionário aplicado ao grupo de pacientes com obesidade	77
	ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética (CEPSH)	79

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define sobrepeso e obesidade como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que representa risco à saúde (WHO, 2020a). O índice de massa corporal (IMC), definido como a relação entre peso em kg e altura em m², é o método de triagem para o diagnóstico de sobrepeso (IMC de 25 a 29,9 kg/m²) e obesidade (IMC \geq 30 kg/m²) (GADDE et al., 2018).

A explicação mais simples para a epidemia da obesidade é de que a ingestão atual de energia das dietas modernas excede a energia gasta (ALLMAN-FARINELLI et al., 2020). No entanto, a obesidade é uma doença multifatorial e sua etiologia é determinada por fatores neuroendócrinos, socioeconômicos, ambientais, pessoais e interações genótipo-fenótipo (HO; SRINIVASAN, 2020).

Em 2015, estimou-se que o excesso de peso corporal afetou 2 bilhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 4 milhões de mortes (SWINBURN et al., 2019). Este aumento dos números afeta diretamente os sistemas de saúde, dadas as consequências crônicas relacionadas à obesidade, incluindo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e hepáticas, osteoartrite e algumas formas de câncer (MESSIAH et al., 2020).

O estado inflamatório de baixa intensidade presente na obesidade é caracterizado por aumento das concentrações de citocinas inflamatórias, especialmente interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína quimioatraente dos monócitos 1 (MCP-1). Outro efeito da inflamação no fígado em indivíduos com obesidade é a ativação de uma resposta de fase aguda (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Além da proteína C reativa (PCR), as glicoproteínas α 1- glicoproteína ácida (AGP), α 1-antitripsina (AAT) vêm sendo estudadas no contexto da obesidade (MAACHI et al., 2004; DE PERGOLA et al., 2007). A expressão destas citocinas e mediadores inflamatórios em tecido adiposo de indivíduos com obesidade é significativa, mas geralmente modesta ou local, quando comparada com a de uma infecção, trauma ou resposta imune aguda (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar. Geralmente, inicia-se com modificações do estilo de vida (dieta e exercício) (POLYZOS; KOUNTOURAS; MANTZOROS, 2019). A farmacoterapia é uma estratégia secundária para impedir a progressão da doença para um estágio mais grave e prevenir complicações (ABESO, 2016). Porém, nos casos de obesidade grave, o tratamento cirúrgico é a alternativa mais indicada, por induzir

reduções sustentadas no peso, melhorar comorbidades e prolongar a sobrevida (ARTERBURN; COURCOULAS, 2014). Os procedimentos mais comumente executados são o bypass gástrico em Y de Roux (BGYR), bandagem gástrica ajustável (BGA) e gastrectomia vertical *sleeve* (GV) (NEFF; LE ROUX, 2013).

Considerando-se que o estado inflamatório da obesidade é caracterizado pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias, IL-6 e TNF- α , e que estas estão relacionadas com a indução da síntese das proteínas de fase aguda, AGP e AAT e alteração do estado metabólico dos pacientes com obesidade, torna-se importante, através do acompanhamento do paciente, a avaliação do impacto da redução do peso ocasionado pela cirurgia bariátrica, no perfil inflamatório e metabólico dos pacientes com obesidade.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil inflamatório e as concentrações das glicoproteínas AAT e AGP em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, pertencente à rede da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFSC/EBSERH), na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, antes e após o procedimento cirúrgico.

1.1.2 Objetivos Específicos

Determinar as concentrações séricas das citocinas IL-6, TNF- α , MCP-1 na população do estudo antes e após o procedimento cirúrgico;

Comparar o perfil inflamatório dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica com o de indivíduos magros;

Analisar a evolução dos parâmetros bioquímicos relacionados ao metabolismo da glicose e de lipídios em períodos pré- e pós-operatórios;

Analisar o perfil farmacoterapêutico dos pacientes com obesidade antes e após o procedimento cirúrgico;

Verificar as alterações nas concentrações de vitaminas e minerais decorrentes da cirurgia bariátrica, observando o efeito da suplementação de micronutrientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica de etiologia complexa associada, primariamente, ao desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia, resultando no acúmulo excessivo de tecido adiposo (GONZÁLEZ-MUNIESA et al., 2017).

O IMC é uma medida muito utilizada para estimar a prevalência da obesidade em uma população, e os riscos associados. De acordo com a OMS, indivíduos com $\text{IMC} < 18 \text{ kg/m}^2$ encontram-se abaixo do peso, indivíduos com IMC entre 18,5 e 24,99 kg/m^2 são considerados com peso adequado, e indivíduos com o IMC entre 25 e 29,99 kg/m^2 são considerados com sobrepeso. A obesidade é definida quando o IMC está $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dentro desta classificação, a obesidade é subdividida em três classes: classe I, que compreende o IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2 ; classe II, IMC entre 35 e 39,9 kg/m^2 ; obesidade classe III, com $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 2000).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

A prevalência da obesidade vem aumentando mundialmente. Segundo a OMS, em 2016, 13% da população mundial adulta, ou seja, 650 milhões de pessoas eram obesas (WHO, 2020a). O relatório de status global sobre doenças não transmissíveis de 2014 mostrou que a região das Américas e o sudeste asiático apresentaram, respectivamente, a maior (27%) e a menor (5%) prevalência de obesidade mundial, sendo que em todas as regiões pesquisadas as mulheres são mais propensas a desenvolvê-la. Dados deste estudo demonstraram que a prevalência de obesidade em países de renda alta e média alta é mais do que o dobro dos países de baixa renda (WHO, 2014). Os custos estimados da obesidade são de cerca de \$2 trilhões por ano, representando 2,88% do produto interno bruto (PIB) mundial (SWINBURN et al., 2019).

A obesidade está associada a mudanças nas funções fisiológicas do corpo, resultando em risco aumentado do desenvolvimento de múltiplas comorbidades (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). Em um estudo realizado em 195 países, o IMC elevado foi responsável por 4,72 milhões de mortes, e era o quarto fator de risco para a mortalidade, além de ser responsável por 148 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidades (*Disability Adjusted Life Years* [DALY]) (STANAWAY et al., 2018). Os DALYs são o resultado da soma dos anos de

vida perdidos devido à mortalidade prematura na população, e os anos perdidos por incapacidade para pessoas que vivem com a obesidade (WHO, 2020b).

No Brasil, uma pesquisa realizada através de inquérito telefônico, em 27 cidades, mostrou que a frequência de adultos com obesidade era de 19,8% em 2018, sendo ligeiramente maior entre as mulheres (20,7%) do que entre os homens (18,7%). A frequência de obesidade aumentou com a idade para ambos os sexos e diminuiu com o aumento do nível de escolaridade, de forma notável para mulheres (BRASIL, 2019).

2.3 INFLAMAÇÃO NA OBESIDADE

O tecido adiposo é um órgão endócrino complexo e metabolicamente ativo, constituído de adipócitos, pré-adipócitos, matriz extracelular, tecido nervoso, células estromovasculares e células do sistema imunológico (FRAYN et al., 2003; KERSHAW; FLIER, 2004; ADAMI et al., 2019). Nos humanos, existem dois tipos principais de tecido adiposo: o tecido adiposo marrom e o tecido adiposo branco. Os adipócitos marrons são comumente encontrados em depósitos nas regiões interescapular e supraclavicular, bem como ao redor dos rins, coração, aorta, pâncreas e traqueia de recém-nascidos (GONZÁLEZ-MUNIESA et al., 2017; ZWICK et al., 2018). Estes adipócitos possuem um papel importante na termogênese, pois dissipam energia acumulada em forma de calor (ZWICK et al., 2018).

O tecido adiposo branco é o mais abundante no corpo humano, apresentando depósitos viscerais e depósitos subcutâneos (UNAMUNO et al., 2018). Além do importante papel na regulação do armazenamento e utilização energética, o tecido adiposo branco é um órgão endócrino capaz de produzir um grande número de substâncias bioativas (hormônios e citocinas) que influenciam nos processos metabólicos, denominadas coletivamente de adipocinas (LEFRANC et al., 2018). Estas proteínas estão ativamente envolvidas na homeostase energética e na regulação da função neuroendócrina, autonômica e imunológica (AHIMA; FLIER, 2000).

A manutenção da homeostase energética, em um indivíduo saudável, está associada ao equilíbrio da liberação das adipocinas (NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014). Neste contexto, duas proteínas merecem destaque, a leptina e a adiponectina. A leptina foi uma das primeiras adipocinas a serem descritas (ZHANG et al., 1994). Esta proteína possui importante função na regulação da saciedade e da ingestão de alimentos. Sua ação no hipotálamo aumenta a liberação de peptídeos anorexígenos e inibe a produção de neuropeptídeos orexígenos, e em

tecidos periféricos atua na modulação da homeostase da glicose através de sua ação nas células β pancreáticas (FASSHAUER; BLÜHER, 2015; LUO; LIU, 2016). A adiponectina, por sua vez, é uma adipocina produzida em concentrações mais elevadas por adipócitos em indivíduos magros, e seu papel na manutenção da homeostase do tecido adiposo pode ser explicado por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, e ainda por seu efeito no aumento da sensibilidade à insulina (LACLAUSTRA; CORELLA; ORDOVAS, 2007; MAURY; BRICHARD, 2010).

O equilíbrio no tecido adiposo saudável também é mantido pelas células imunológicas presentes neste ambiente. Eosinófilos, macrófagos (fenótipo M2), células Th2 e células T regulatórias são as principais populações celulares. Estas células secretam citocinas como interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-13 (IL-13), e conferem a este tecido um perfil anti-inflamatório e metabolicamente saudável (RODRÍGUEZ et al., 2015; CHOE et al., 2016).

A rápida expansão do tecido adiposo na obesidade pode levar a alterações no ambiente tecidual (REILLY; SALTIEL, 2017). A hipertrofia de adipócitos é acompanhada por uma mudança no perfil secretor de adipocinas, com redução de fatores anti-inflamatórios, como IL-10 e adiponectina, e elevação de fatores pró-inflamatórios, como TNF- α , interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, interleucina-8 (IL-8), leptina, resistina e proteína amilóide sérica A (SAA) e MCP-1 (KUSMINSKI; BICKEL; SCHERER, 2016). O tecido adiposo em expansão pode promover a redução na vascularização tecidual, levando à hipóxia e, à medida que a hipertrofia persiste, a falta de suprimento pode ocasionar a morte de adipócitos (CARLBERG; ULVEN; MOLNÁR, 2020). Estas condições contribuem para a ativação de vias de sinalização, produção de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão endotelial e mediadores quimiotáticos. Dentre estes mediadores, a quimiocina MCP-1, secretada por adipócitos, promove a infiltração de monócitos no tecido adiposo e a diferenciação em macrófagos M1 pró-inflamatórios (ZATTERALE et al., 2020). Estes macrófagos, por sua vez, produzem algumas das moléculas pró-inflamatórias liberadas pelo tecido adiposo, como IL-6 e TNF- α (WEISBERG et al., 2006). Este último desempenha papel importante neste contexto, induzindo a apoptose dos adipócitos, promovendo a secreção de outras citocinas pró-inflamatórias importantes, como a IL-6, e reduzindo citocinas anti-inflamatórias como a adiponectina (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013). A IL-6 é secretada pelas células imunes, adipócitos e matriz do tecido adiposo (RUIZ-OJEDA et al., 2018). Esta citocina ativa as células T, promove a diferenciação das células B, e regula a resposta de fase aguda no fígado (KERN et al., 2018).

Adicionalmente, a obesidade pode levar à alteração da composição da microbiota intestinal, o que, por sua vez, leva ao aumento da permeabilidade intestinal e à exposição sistêmica a lipopolissacarídeos (LPSs) bacterianos (DALBY et al., 2018). A liberação de ácidos graxos também é aumentada em tecido adiposo de indivíduos com obesidade (HAN; LEVINGS, 2013). Os LPSs e ácidos graxos atuam em receptores *toll-like* (TLRs), os quais desempenham um papel na resposta imune inata, ativando várias vias de sinalização inflamatória. A ativação do complexo proteico NF- κ B, mediada por TLRs, é um regulador central que controla a expressão de várias citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α , MCP-1), influenciando na homeostasia do tecido adiposo (SAMAAN, 2011; JIALAL; KAUR; DEVARAJ, 2014).

Paralelamente a estes eventos, à medida que a hipertrofia persiste, o estresse do adipócito conduz à ativação das células T CD8⁺ e das células natural *killer* (NK), resultando na produção local de interferon γ (IFN- γ) (WENSVEEN et al., 2015). O IFN- γ é um produto primário das células T e células NK, e regula o fenótipo de macrófagos, incluindo a indução de um perfil inflamatório de expressão de citocinas M1, em macrófagos teciduais. Também atua na regulação da inflamação e resistência à insulina na obesidade (O'ROURKE et al., 2012).

2.3.1 Marcadores inflamatórios de fase aguda

As proteínas de fase aguda são proteínas que tem suas concentrações plasmáticas aumentadas (proteínas de fase aguda positivas) ou diminuídas (proteínas de fase aguda negativas) em resposta a processos inflamatórios (GABAY; KUSHNER, 1999). Possuem atividades pró- e anti-inflamatória, que parece variar de acordo com tempo, concentração e conformação molecular da proteína (JANCIAUSKIENE; WELTE; MAHADEV, 2011). O estado de inflamação de baixa intensidade presente na obesidade, caracterizado pela presença de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e TNF- α , pode induzir a produção de proteínas de fase aguda em hepatócitos e células endoteliais (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013). Elevações nas concentrações de PCR, haptoglobina (HAP) e proteínas C3 e C4, do sistema complemento, já foram observadas em indivíduos obesos (HANUSCH-ENSERER et al., 2003; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013; BRATTI et al., 2017). Além destas, foi observada correlação positiva entre as concentrações de AGP e AAT e o percentual de gordura em mulheres obesas (MAACHI et al., 2004).

Estudos demonstram que alterações das concentrações de proteínas de fase aguda, na obesidade, podem estar relacionadas à presença de comorbidades. A PCR e a SAA são exemplos de marcadores que podem estar associados ao risco de desenvolvimento de complicações, como DM2 e doenças cardiovasculares em indivíduos com obesidade (BERG; SCHERER, 2005; YANG et al., 2006; ROMERO-CORRAL et al., 2008; PARK et al., 2010).

Dois marcadores, a AAT e a AGP, têm sido estudados em processos que envolvem distúrbios metabólicos (MAACHI et al., 2004; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2008; LEE et al., 2010; ALFADDA et al., 2012; MANSUY-AUBERT et al., 2013; ALQUOQA et al., 2018; MIREA et al., 2019).

2.3.1.1 AAT

A AAT é uma glicoproteína circulante composta por 394 aminoácidos, também denominada de inibidor de α 1-proteinase e inibidor de serina protease grupo A (HUBER; CARRELL, 1989). A AAT é codificada pelo gene *serpina1* no cromossomo 14, e o principal local de síntese desta proteína é o fígado (STOCKLEY, 2014; SETOH et al., 2015). Suas concentrações se elevam em processos inflamatórios, em resposta a citocinas (IL-6, IL-1 β e TNF α) e LPSs (JANCIAUSKIENE et al., 2011).

Inicialmente, a principal função da AAT seria a inibição de serina-proteases, como a elastase dos neutrófilos e a proteinase 3. Porém, outras funções vêm sendo demonstradas e estão principalmente relacionadas às propriedades imunomoduladoras, em seu papel como proteína de fase aguda (JANCIAUSKIENE et al., 2011, 2018; EHLERS, 2014; SONG et al., 2020). Estudos sugerem o efeito anti-inflamatório da AAT, ao reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias. A diminuição na expressão de TNF- α e o aumento da expressão de IL-10 foram observados em monócitos humanos estimulados por LPSs e tratados com AAT (JANCIAUSKIENE; NITA; STEVENS, 2007). Além disso, em estudos com células endoteliais pulmonares humanas, a AAT foi capaz de inibir a capacidade do TNF- α de induzir sua própria expressão (SUBRAMANIYAM et al., 2008). A supressão da síntese das citocinas (IL-8, IL-6, TNF- α e IL-1 β), por AAT exógena, foi observada em estudo *ex vivo* e *in vitro*, em sangue total de doadores em presença de estímulo inflamatório realizado com *Staphylococcus epidermidis* inativado pelo calor (POTT et al., 2009). Outro importante efeito atribuído a AAT seria sua capacidade de inibir a apoptose celular através da inibição das caspases, enzimas envolvidas no mecanismo de apoptose (EHLERS, 2014).

O papel da AAT em distúrbios metabólicos ainda é pouco estudado. Evidências recentes sugerem que ocorre diminuição das concentrações de AAT em homens com obesidade, e que estas concentrações estariam negativamente associadas ao IMC e às concentrações de leptina (MANSUY-AUBERT et al., 2013). Porém, dados de estudo com mulheres com obesidade demonstraram correlação positiva entre as concentrações de AAT com o IMC e com as concentrações de leptina (MAACHI et al., 2004). Além disso, a presença de alterações metabólicas, como a síndrome metabólica e o DM2, estaria associada ao aumento das concentrações de AAT em indivíduos obesos (ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2008; MIREA et al., 2019).

A expressão de AAT foi aumentada pelo tratamento com leptina em células HepG2 humanas, células Hep1-6 murinas e hepatócitos murinos. Adicionalmente, a administração de leptina em camundongos ob/ob, deficientes em leptina, resultou em aumento da expressão e das concentrações séricas de AAT, sugerindo que a resistência à leptina, observada na obesidade, poderia explicar a diminuição de concentrações de AAT (MANSUY-AUBERT et al., 2013).

Outro importante fator associado à AAT trata-se de seu papel como inibidor endógeno da elastase neutrofílica, uma enzima proteolítica produzida pelos neutrófilos durante a inflamação. O aumento observado na relação entre a atividade da elastase de neutrófilos e seu inibidor, a AAT, parece estar ligado a complicações metabólicas na obesidade. Observações, em camundongos com dietas ricas em gordura, demonstraram que o aumento na atividade da elastase de neutrófilos e a diminuição das concentrações de AAT estariam associados ao desenvolvimento de obesidade, inflamação e resistência à insulina. O aumento desta relação também foi relatada em indivíduos obesos com DM2 (MANSUY-AUBERT et al., 2013; MIREA et al., 2019).

Estudos *in vitro* na linhagem celular INS-1E, células β pancreáticas de rato, sugerem o importante papel da AAT em induzir e potencializar a secreção de insulina após estímulo de glicose. Adicionalmente a AAT foi capaz de diminuir a apoptose, induzida por citocinas (TNF- α , IL-1 β e IFN- γ), de células INS-1E. Estes efeitos podem resultar em possíveis alternativas terapêuticas para DM2 (KALIS et al., 2010).

2.3.1.2 AGP

A AGP foi inicialmente descrita, em 1950, como uma proteína de cadeia única glicosilada (SCHMID, 1950). Nos seres humanos, a estrutura da AGP é composta por 183

aminoácidos (BOARD; JONES; BENTLEY, 1986). O seu peso molecular varia de 37 a 54 kDa (LUO et al., 2015; BTEICH, 2019). Os genes que codificam a AGP humana, *AGP-A*, *AGP-B* e *AGP-B'*, estão localizados no cromossomo 9. O gene *AGP-A* codifica, nos humanos, o componente principal da AGP tipo 1 (ORM1) e os genes *AGP-B* e *AGP-B'* codificam a variante da AGP tipo 2 (ORM2) (FOURNIER; MEDJOUBI-N; PORQUET, 2000). A AGP representa 1-3% das proteínas plasmáticas totais e suas concentrações, em pessoas saudáveis, variam de 50 a 100 mg/dL (SMITH; WATERS, 2019).

O fígado é o principal órgão de síntese da AGP. Contudo, em determinadas situações ou em respostas a certos estímulos, a produção desta proteína acontece em outros tecidos (LUO et al., 2015). Evidências demonstram que a expressão extra-hepática de AGP é induzível em células do sistema imune, células alveolares tipo II, células epiteliais da mama, células endoteliais microvasculares, células da próstata e astrócitos microgliais (GENDLER et al., 1982; NAKAMURA et al., 1993; CRESTANI et al., 1998; FOURNIER et al., 1999; SÖRENSSON et al., 1999; POLAND et al., 2002; THEILGAARD-MÖNCH et al., 2005; JO et al., 2017). Além disso, a AGP é considerada uma adipocina, portanto pertence à família de citocinas e proteínas inflamatórias que são produzidas pelo tecido adiposo (CECILIANI; LECCHI, 2019).

A AGP, juntamente com albumina sérica, são as duas principais proteínas responsáveis pela ligação de fármacos em humanos. As propriedades físico-químicas da AGP favorecem a ligação com compostos básicos ou neutros, de origem endógena e exógena, como tamoxifeno, propranolol, heparina, serotonina, fator de ativação plaquetária, melatonina, histamina e esteroides endógenos (SHEN et al., 2013; FERNANDES; LIGABUE-BRAUN; VERLI, 2015). Em certas condições, como câncer e processos inflamatórios ou infecciosos, as concentrações de AGP aumentam e podem modificar o grau de ligação a medicamentos, podendo alterar as propriedades farmacocinéticas dos mesmos (SMITH; WATERS, 2019). Em um estudo com 10 indivíduos com obesidade (IMC > 35), que apresentavam concentrações elevadas de AGP, observou-se uma redução significativa na fração livre do propranolol, que pode influenciar sua biodisponibilidade e resposta terapêutica (BENEDEK; BLOUIN; MCNAMARA, 1984).

As funções da AGP na modulação da resposta imunológica incluem a ligação a mediadores inflamatórios, ligação aos LPSs, que promovem a neutralização de sua ação indutora na resposta inflamatória (HUANG et al., 2012) e interação com receptores de superfície específicos de células imunológicas, que regulam a resposta inflamatória (CECILIANI; LECCHI, 2019). A AGP pode proteger o organismo contra o estresse oxidativo

produzido pela hemólise, por meio da sua interação com CD14 e consequente ativação de receptor TLR4, o que leva ao aumento da expressão do receptor CD163 em monócitos e macrófagos. O CD163 tem o papel na retirada da hemoglobina da circulação protegendo contra o dano tecidual provocado por esta (KOMORI et al., 2012). Em um estudo com monócitos bovinos, verificou-se que a incubação de monócitos ativados com AGP (0,9 mg/mL) diminuiu a expressão da integrina CD18 nestas células. O CD18 está associado à adesão dos monócitos ao endotélio, sugerindo o papel da AGP na quimiotaxia em monócitos bovinos (LECCHI et al., 2008). A AGP também pode estar envolvida na redução da migração de neutrófilos. Quando administrada em camundongos diabéticos com sepse moderada, a AGP inibiu o efeito positivo da insulina na migração de neutrófilos, bem como na liberação de l-selectina e no aumento do CD11b, moléculas de adesão importantes para rolagem e adesão, bem como marcadores úteis de ativação de neutrófilos (SPILLER et al., 2012).

A AGP2 é, principalmente, expressa e secretada por astrócitos cerebrais após estimulação inflamatória. Pode desempenhar um papel como um regulador intrínseco da neuroinflamação, modulando a ativação e a migração microglial (JO et al., 2017). A modulação da rede de citocinas, pela AGP, parece promover a regulação de citocinas anti-inflamatórias, como a antagonista do receptor da interleucina 1 (IL1Ra) e IL-10. No entanto, em determinadas ocasiões, promove a regulação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β (CECILIANI; LECCHI, 2019).

A AGP modula negativamente a angiogênese, por meio de *feedback* negativo para a liberação de TNF- α , porém ela assegura a estimulação deste processo, mediado pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (LIGRESTI et al., 2012). A AGP contribui para a baixa permeabilidade da barreira hematoencefálica durante condições fisiológicas e de doenças (YUAN et al., 2010; ZHANG; MARK, 2012). Além disso, ela tem um papel protetor contra a apoptose induzida por hipóxia e sugere-se que neutralize distúrbios induzidos por ácidos graxos em células H9C2 hipóxicas (cardiomioblastos de rato) (LAGE et al., 2015). Concentrações moderadas de AGP também são capazes de aumentar a proliferação e a capacidade de cicatrização de células endoteliais (FANDIÑO-VAQUERO et al., 2014).

A hipertrofia dos adipócitos, na obesidade, leva à perturbação no perfil secretor de adipocinas, aumentando as concentrações de citocinas pró-inflamatórias (KHODABANDEHLOO et al., 2016). Estas citocinas, principalmente IL-1 β , IL-6, TNF- α , modulam a expressão do gene da AGP em células hepáticas de humanos (FOURNIER; MEDJOUBI-N; PORQUET, 2000). Neste contexto, foram observados valores mais altos de

AGP em adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Além disso, foi observada uma correlação positiva entre o AGP e o IMC em adolescentes (FERRARI et al., 2015). Em pessoas com síndrome metabólica, concentrações elevadas de AGP mostraram associação com obesidade e correlação com vários índices de adiposidade (ALQUOQA et al., 2018).

A AGP parece desempenhar papel de proteína imunomoduladora no tecido adiposo. Observou-se associação entre a AGP e moléculas pró- e anti-inflamatórias em tecido adiposo de humanos. Além disso, a expressão de RNA mensageiro (RNAm) da AGP se correlacionou com a expressão de RNAm de TNF- α , IL-6 e adiponectina no tecido adiposo visceral, e com TNF- α e adiponectina no tecido adiposo subcutâneo (ALFADDA et al., 2012). A AGP é capaz de suprimir respostas inflamatórias, anulando um ciclo de ativação recíproca entre adipócitos e macrófagos. A expressão induzida por TNF- α e ácidos graxos livres de genes pró-inflamatórios, como os de IL-6 e MCP-1, diminuiu nos adipócitos 3T3-L1 e em células adiposas primárias de camundongo e macrófagos. Além disso, a AGP anulou a expressão basal das moléculas de adesão, em monócitos THP-1, o que pode interferir no recrutamento de monócitos no tecido adiposo (LEE et al., 2010). Juntamente com a função imunomoduladora, a AGP parece desempenhar um papel na regulação da ingestão de alimentos através de sua ação no receptor de leptina. Dados indicaram diminuição na ingestão diária de alimentos após injeção intraperitoneal de AGP em camundongos C57BL/6, camundongos obesos, cuja obesidade foi induzida por dieta rica em gordura e camundongos ob/ob deficientes em leptina. Nestes animais, o tratamento com AGP induziu um aumento significativo na fosforilação da proteína Janus quinase 2 (JAK2) e do ativador de transcrição 3 (STAT3) no hipotálamo destes animais, sugerindo que esta proteína se liga ao receptor de leptina e ativa a via da JAK2 e do STAT3 neste local (SUN et al., 2016).

2.3.1.3 *GlycA*

Recentemente o papel das glicoproteínas AGP e AAT foi colocado em evidência por estarem entre principais constituintes de um sinal observado no espectro de ressonância magnética, que aparece como um novo marcador de inflamação, o GlycA. O GlycA surge da detecção dos resíduos móveis de N-acetil nas cadeias laterais de carboidratos das proteínas de fase aguda – AGP, HAP, AAT, α 1-antiquimiotripsina, transferrina – e representa tanto as concentrações, quanto o aumento do estado de glicosilação destas proteínas (OTVOS et al., 2015; DULLAART et al., 2015a; CONNELLY et al., 2016).

A glicosilação de proteínas é um processo pós-traducional, mediado por enzimas, que adiciona carboidratos a aminoácidos. No caso das glicoproteínas de fase aguda, estas estruturas de carboidratos possuem de dois a quatro ramos. O número de ramos e a variedade dos resíduos sofrem alterações em processos inflamatórios ou doença, fator este que, adicionado ao aumento nas concentrações destas glicoproteínas, parece estar relacionado ao aumento da intensidade do sinal GlycA observado em condições inflamatórias (OTVOS et al., 2015).

Evidências demonstram que elevações no IMC apresentam associações causais com aumento das concentrações de glicoproteínas em adolescentes e adultos jovens (WÜRTZ et al., 2014). Além disso, o GlycA foi relacionado com medidas de adiposidade, como IMC e circunferência abdominal em adultos com IMC entre 25 e 35kg/m² (BARTLETT et al., 2016). Reduções de IMC e de peso, após intervenções no estilo de vida e cirurgia bariátrica, foram associados à redução do GlycA (BARTLETT et al., 2017; MANMADHAN et al., 2019; OLSON et al., 2019). Valores elevados de GlycA plasmático encontravam-se correlacionados positivamente com a leptina e com a relação leptina/adiponectina e negativamente com as concentrações de adiponectina, em indivíduos com diferentes status de tolerância a glicose. Sugeriu-se, com isso, que a inflamação ligada ao tecido adiposo pode contribuir para o aumento das concentrações de proteínas de fase aguda glicosiladas (DULLAART et al., 2015a).

Além de estar elevado em processos na obesidade, o GlycA está associado as comorbidades comuns em indivíduos obesos. Este biomarcador pode ser utilizado para prever o risco de DM2 (CONNELLY et al., 2016) e está associado à resistência à insulina (LORENZO et al., 2017) e ao risco de doenças cardiovasculares (AKINKUOLIE et al., 2014; MCGARRAH et al., 2017). Adicionalmente, encontra-se elevado em indivíduos com síndrome metabólica (DULLAART et al., 2015b; GRUPPEN et al., 2015).

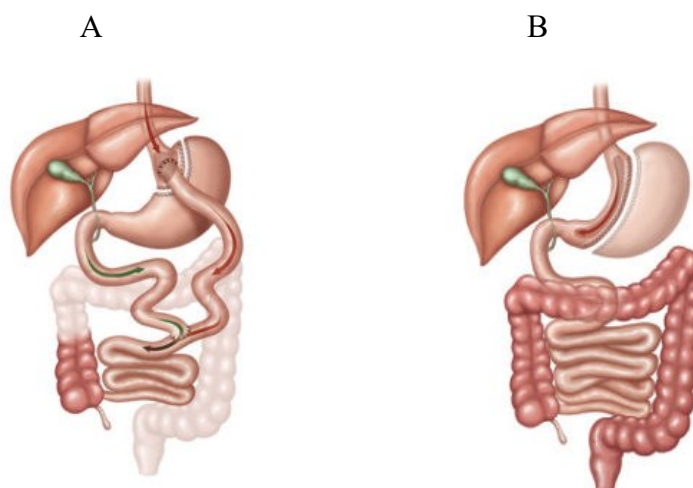
2.4 CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica vem sendo considerada a principal opção de tratamento para indivíduos com obesidade mórbida, pois além da sua eficácia na diminuição do peso corporal, promove a melhora das comorbidades associadas à obesidade (SCHAUER et al., 2012; BUCHWALD; OIEN, 2013; ANGRISANI et al., 2015). No Brasil, a cirurgia bariátrica é recomendada a indivíduos que apresentem IMC ≥ 40 Kg/m², com ou sem comorbidades e a indivíduos com IMC > 35 kg/m² e com comorbidades, tais como pessoas com alto risco cardiovascular, DM2, hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono e

doenças articulares degenerativas. Estes critérios devem ser levados em conta quando intervenções clínicas como mudança no estilo de vida (dietas e exercício) e farmacoterapia forem insatisfatórias dentro de um período de dois anos (BRASIL, 2013).

A evolução das técnicas cirúrgicas desenvolvidas para realização da cirurgia bariátrica ocorreram de modo que a utilização da via laparoscópica trouxe menos risco e melhor recuperação pós-operatória (NGUYEN; VARELA, 2017). Os procedimentos cirúrgicos são geralmente classificados em procedimentos restritivos, que restringem a quantidade de alimentos no estômago; procedimentos disabsortivos, que alteram a absorção dos alimentos e procedimentos mistos, que unem componente restritivos e disabsortivos (LUPOLI et al., 2017). Dentre as técnicas utilizadas na prática médica, destacam-se o BGYR e a GV (Figura 1). O BGYR é uma técnica mista que associa perda notável de peso, alteração na secreção de hormônios, como as incretinas e melhora das comorbidades como DM2, porém está associada às deficiências nutricionais. Enquanto que a GV, uma técnica restritiva, produz perda de peso comparável ao BGYR com menos problemas de deficiências nutricionais, no entanto a dilatação da bolsa pode levar a recuperação do peso (NGUYEN; VARELA, 2017; LE ROUX; HENEGHAN, 2018; ARTERBURN et al., 2020).

Figura 1. Tipos de cirurgia bariátrica: *Bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) (A) e Gastrectomia Vertical *Sleeve* (GV) (B).



Fonte: Adaptado de (SBCBM, 2017)

Os benefícios proporcionados pela cirurgia bariátrica são:

2.4.1 Perda de peso

A perda de peso resultante do procedimento cirúrgico é significativamente maior que a observada em outros tipos de tratamentos. A porcentagem de perda de peso varia de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico e com tempo decorrido, sendo observada uma perda sustentada de mais de 20% do peso mesmo após dez anos da cirurgia (ADAMS et al., 2012; CARLIN et al., 2013; MACIEJEWSKI et al., 2016). Os mecanismos celulares e fisiológicos pelos quais a cirurgia bariátrica atinge a perda de peso não foram totalmente elucidados. Alterações no perfil dos ácido biliares, na secreção de hormônios intestinais e na microbiota intestinal, além da modificação da anatomia e das preferências alimentares podem contribuir para a perda de peso observada após a cirurgia bariátrica (FOULADI et al., 2016; MULLA; MIDDELBEEK; PATTI, 2018).

2.4.2 Perfil inflamatório

Os efeitos da cirurgia bariátrica impactam no estado inflamatório crônico presente na obesidade, o que vem sendo constatado, principalmente, através da mudança nos marcadores inflamatórios como citocinas (TNF- α , IL-6) e proteínas de fase aguda (PCR e SAA). Estudos de acompanhamento do perfil inflamatório de obesos submetidos a cirurgia bariátrica demonstram diminuições nas concentrações destes marcadores, especialmente da IL-6 e do PCR, com resultados variáveis com relação ao TNF- α (RAO, 2012; YADAV et al., 2017; ASKARPOUR et al., 2019). Este efeito positivo no perfil inflamatório promovido pela cirurgia bariátrica pode promover a melhora ou remissão de comorbidades (SJÖSTRÖM et al., 2012; CARLIN et al., 2013; PUZZIFERRI et al., 2014; ARTERBURN et al., 2020).

2.4.3 Melhora ou remissão de comorbidades

A cirurgia bariátrica resulta na melhora ou resolução das principais comorbidades, incluindo DM2, hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica e apneia obstrutiva do sono, na maioria dos pacientes com obesidade mórbida (ATHYROS et al., 2011; LI et al., 2014).

2.4.4 Perfil farmacoterapêutico

As alterações fisiológicas relacionadas à obesidade podem impactar nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos utilizados por indivíduos com obesidade (JAIN et al., 2011). O volume de distribuição é um parâmetro que pode estar alterado na obesidade. Esta alteração estaria associada a diferenças fisiológicas, como aumento do tecido adiposo, redução da hemodinâmica e alterações na ligação às proteínas plasmáticas (HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010; MOORE, 2020). A ligação de fármacos às proteínas plasmáticas é importante pois determina as concentrações do fármaco na forma livre, que é determinante para sua eficácia e potencial toxicidade (ROBERTS; PEA; LIPMAN, 2013). A albumina e a AGP são as duas principais proteínas de ligação aos fármacos em humanos. Estudos têm mostrado valores mais altos de AGP em indivíduos com obesidade e este fator poderia interferir em seus regimes terapêuticos (GHOBADI et al., 2011; FERRARI et al., 2015; ALQUOQA et al., 2018). Adicionalmente, a presença de comorbidades, comuns nestes indivíduos, requer tratamentos específicos resultando na utilização de diferentes classes de fármacos, podendo levar à polifarmácia. Estudos já demonstraram a associação da polifarmácia, que comumente é definida como uso de cinco ou mais fármacos, ao IMC. A polifarmácia aumenta o risco de interação medicamentosa e reações adversas a fármacos e pode diminuir a adesão do paciente a terapia (AUSTIN, 2006; AGBORSANGAYA et al., 2013; GUTHRIE et al., 2015; JOVIC; MARINKOVIC; VUKOVIC, 2016; CASTIONI et al., 2017; SLATER et al., 2018).

Alterações que ocorrem após o procedimento cirúrgico podem influenciar na farmacocinética dos fármacos. Mudanças no pH e na motilidade gástrica podem afetar a absorção. O metabolismo de primeira passagem também pode ser influenciado por modificações nas enzimas do complexo CYP, expressas na parede intestinal. O volume de distribuição pode ser menor, devido à redução do tecido adiposo e da diminuição da AGP sérica, possivelmente exigindo ajustes de dose para fármacos com alta afinidade de ligação a esta proteína (YSKA et al., 2013; ANGELES et al., 2019; MCLACHLAN; CHAAR; UM, 2020). O efeito da cirurgia bariátrica no perfil farmacoterapêutico pode levar à diminuição de dose ou cessação do uso de certas classes de fármacos, como já foi observado em estudos de acompanhamento de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (YSKA et al., 2016; SCHAUER et al., 2017).

Por outro lado, alterações na fisiologia do trato gastrointestinal podem predispor o indivíduo a deficiências de macro e micronutrientes, podendo levar a anemia, osteoporose e desnutrição proteica (LUPOLI et al., 2017). A suplementação multivitamínica e mineral é recomendada para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e orientações para suplementação de micronutrientes (vitamina D, ferro, cálcio, vitamina B12) estão disponíveis e podem variar dependendo do tipo de procedimento realizado (MECHANICK et al., 2013; MINGRONE; BORNSTEIN; LE ROUX, 2018).

3 METODOLOGIA

3.1 CASUÍSTICA

Para realização deste estudo foi obtida uma amostra, por conveniência, de pacientes que se submeteriam à cirurgia bariátrica, grupo obeso (GO), no HU-UFSC/EBSERH no período de novembro de 2018 a novembro de 2019. Os pacientes foram convidados a participar e no momento da aceitação assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade do Estado de Santa Catarina, sob o protocolo (24279013.7.0000.0121) (ANEXO C).

A seleção dos pacientes ocorreu de acordo com os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos, selecionados pela equipe multidisciplinar do HU-UFSC/EBSERH para cirurgia bariátrica.
- Critérios de exclusão: pacientes com processos infecciosos ativos no momento da coleta.

Um grupo controle (GC), formado por indivíduos magros foi convidado a participar do estudo e, da mesma forma que o GO, todos os participantes assinaram o TCLE. Os critérios utilizados para a seleção dos indivíduos foram os seguintes:

- Critérios de inclusão: indivíduos maiores de 18 anos pareados por gênero e idade com o GO, IMC até 25 kg/m² e clinicamente saudáveis, sem diagnóstico de comorbidades.
- Critérios de exclusão: processos infecciosos ativos, no momento da coleta.

3.2 ENTREVISTA, COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

Na abordagem inicial, foi realizada entrevista através de questionário (ANEXO B), onde foram registrados dados de identificação, situação socioeconômica, presença de comorbidades e uso de fármacos para os dois grupos. Para cada indivíduo, foi realizada a coleta de um tubo de 4mL de sangue periférico por venopunção. As amostras de soro, obtidas por centrifugação a 1000g por 15 minutos, foram separadas em alíquotas de 500µL, acondicionadas

em tubos tipo *eppendorfs*TM e armazenadas a -80°C até o momento das análises. O mesmo procedimento foi realizado um ano após o procedimento cirúrgico, para o GO.

3.3 LEVANTAMENTO DE DADOS CLÍNICOS

O levantamento do histórico e das comorbidades dos pacientes do GO foi realizado por meio de consulta ao prontuário médico. Foram pesquisados os registros realizados pela equipe multidisciplinar durante o acompanhamento pré-operatório e em quatro momentos do pós-operatório (1, 3, 6 meses e 1 ano). Também foi realizado o acompanhamento da evolução dos parâmetros bioquímicos por meio de consulta ao prontuário eletrônico no Sistema de Administração Hospitalar do HU/UFSC/EBSERH.

3.4 DETERMINAÇÃO DE AGP E AAT

As concentrações das proteínas AGP e AAT, nos períodos pré- e pós-operatório, foram determinadas por ensaio quantitativo imunonefelométrico no equipamento BNTM II System (Siemens, Berlim, Alemanha). Neste método, a intensidade da luz dispersa pelos complexos de antígeno-anticorpo é, em determinadas condições, proporcional à sua quantidade na amostra. As concentrações são determinadas utilizando-se curvas padrões, e realizadas de acordo com as instruções do fabricante. A sensibilidade analítica da AGP é de 5 mg/dL e da AAT é de 4 mg/dL (Siemens, Berlim, Alemanha).

3.5 DETERMINAÇÃO DAS CITOCINAS

As citocinas IL-6, TNF- α e MCP-1 foram determinadas por ensaio quantitativo imunoenzimático (ELISA) do tipo sanduíche, utilizando-se conjuntos de diagnósticos BD OptEIATM (Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA). As concentrações foram obtidas por regressão log-log. A sensibilidade dos ensaios foi de 2,2pg/mL para IL-6; 2pg/mL para o TNF- α e 1pg/mL para MCP-1.

3.6 CÁLCULO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

O cálculo foi realizado pela relação entre o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. $IMC = \frac{Peso}{Altura^2}$ (kg /m²)

3.7 CLASSES DE FÁRMACOS

Para a classificação dos fármacos foi utilizado o sistema Anatômico Terapêutico Químico (ATC), no qual os fármacos são divididos em grupos de acordo seu local da ação, suas propriedades químicas e terapêuticas (WHO, 2020c).

3.8 DEFINIÇÃO DE POLIFARMÁCIA

Polifarmácia foi considerada como prescrição concomitante de 5 ou mais fármacos (SLATER et al., 2018).

3.9 ANÁLISE DE POSSÍVEIS INTERAÇÃO FÁRMACO-FÁRMACO

A presença de possíveis interações medicamentosas foi verificada através do software IBM Micromedex® (Armonk, Nova Iorque, EUA) e de acordo com o mesmo classificadas como:

- **Contra-indicada:** é o tipo de interação onde o uso concomitante dos fármacos é contra-indicado;
- **Importante:** a interação que pode ser fatal e/ou exigir intervenção médica para reduzir ou evitar efeitos adversos graves;
- **Moderada:** a interação que pode resultar na exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou exigir uma mudança no tratamento;
- **Menor:** a interação que resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requer uma grande mudança no tratamento.

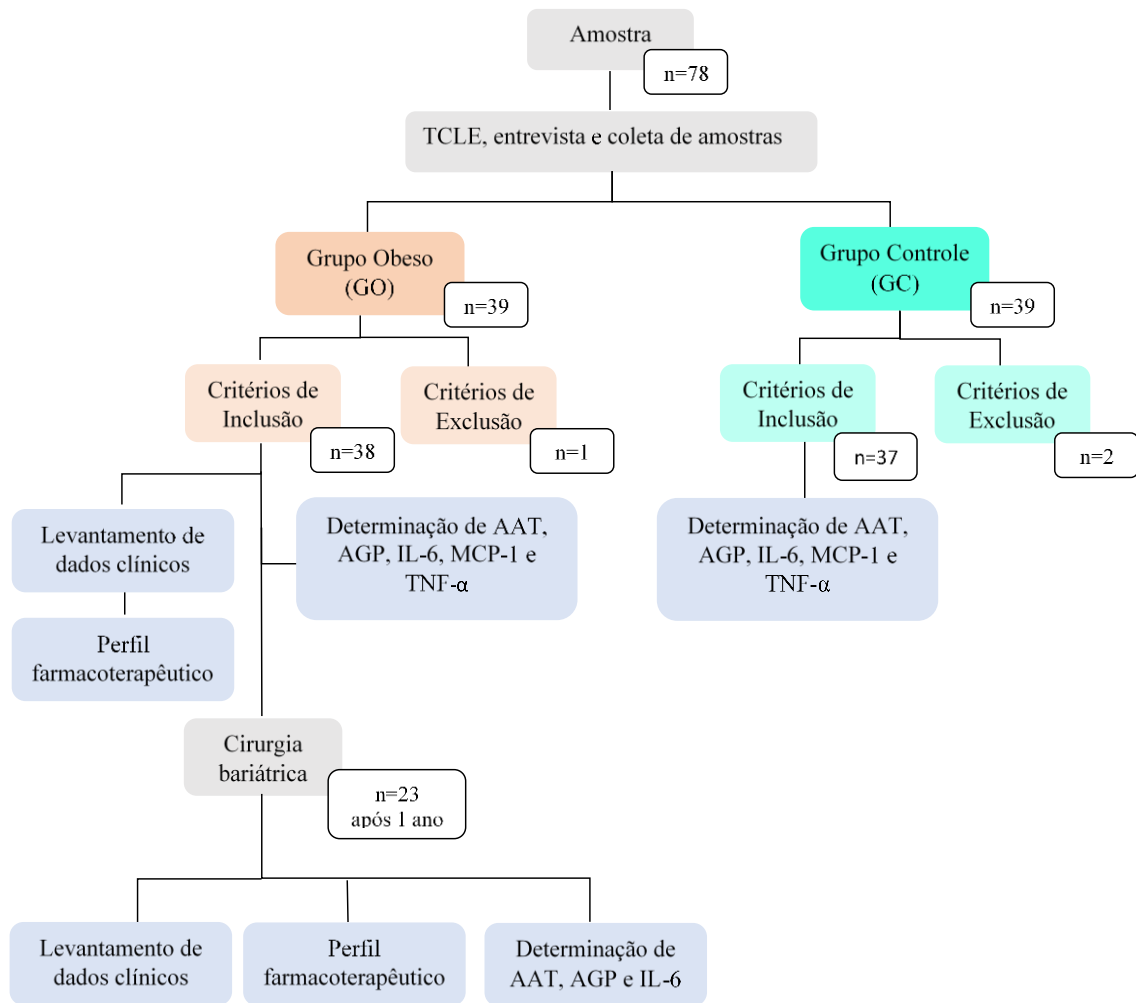
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram expressos em mediana. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software GraphPad Prism™ 5.00.288 (GraphPad 8 Software, San Diego, CA, EUA). A avaliação de normalidade dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para dados com distribuição normal, as diferenças entre os grupos foram avaliadas através do teste t não pareado, enquanto que para os dados com distribuição fora da normalidade, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. O teste t pareado foi utilizado para analisar os dados com distribuição normal do GO antes e após o procedimento cirúrgico e o teste Wilcoxon foi usado quando estes dados não passaram no teste de normalidade. Para as análises de correlação, foi utilizado o teste de Correlação de Spearman. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $P \leq 0,05$.

3.11 FLUXOGRAMA DO ESTUDO

A representação das etapas desenvolvidas ao longo do trabalho, bem como o n amostral e os procedimentos realizados estão demonstrados na figura 2.

Figura 2. Fluxograma do estudo



Fonte: Elaborado pela autora deste trabalho.

AAT: α -1 antitripsina; AGP: α -1 glicoproteína ácida; IL-6: Interleucina 6; MCP-1: Proteína quimioatratante de monócitos; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa. n: número amostral.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS GERAIS

A amostra foi constituída por um grupo de 39 pacientes com obesidade e de um grupo com 39 indivíduos magros.

A maioria dos pacientes do GO era do gênero feminino (81,6%), a mediana de idade deste grupo foi de 43,5 anos, e a mediana de IMC, de 47 Kg/m². Os tipos de procedimentos cirúrgicos realizados no GO foram o BGYR (68,4%) e a GV (26,3%). Dois pacientes não realizaram o procedimento (5,3%). Além disso, no acompanhamento de um ano após procedimento cirúrgico, alguns pacientes não compareceram às consultas, resultando em um total de 23 pacientes.

A mediana de idade para o GC foi de 39 anos e não houve diferença significativa em relação à idade do GO (P=0,4799). O IMC do GC apresentou uma mediana de 21,9 Kg/m².

Foram excluídos do estudo dois participantes do GC, por apresentarem diagnóstico de comorbidade e gravidez e um indivíduo do GO, devido à impossibilidade de coleta de amostra.

A caracterização geral dos grupos encontra-se representada na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos grupos obeso (GO) e controle (GC) de acordo com as variáveis gênero, idade e IMC. Tipos de procedimento cirúrgico realizados pelo GO.

	Obesos	Controles	P
N	38	37	
Gênero			
Feminino – n (%)	31 (81,6)	29 (78,4)	
Masculino – n (%)	7 (18,4)	8 (21,6)	
Idade (anos) – mediana	43,5 (29 – 59)	39 (27 – 67)	0,4799
IMC (Kg/m²) – mediana	47 (34,1 – 70,6)	21,9 (18,8 – 24,6)	<0,0001
Tipo de procedimento cirúrgico			
BGYR – n (%)	26 (68,4)		
GV – n (%)	10 (26,3)		
Não realizou – n (%)	2 (5,3)		

Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Notas: IMC: índice de massa corporal. BGYR: *Bypass* gástrico em Y de Roux. GV: gastrectomia vertical. Valores máximo e mínimo de idade e IMC são expressos logo após a mediana.

As principais comorbidades presentes no GO no período anterior ao procedimento cirúrgico foram depressão (78,9%), hipertensão (70,3%), diabetes e pré-diabetes (65,8%), dislipidemias (42,1%) e esteatose hepática (28,9%) (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de comorbidades no grupo obeso (GO) antes do procedimento cirúrgico.

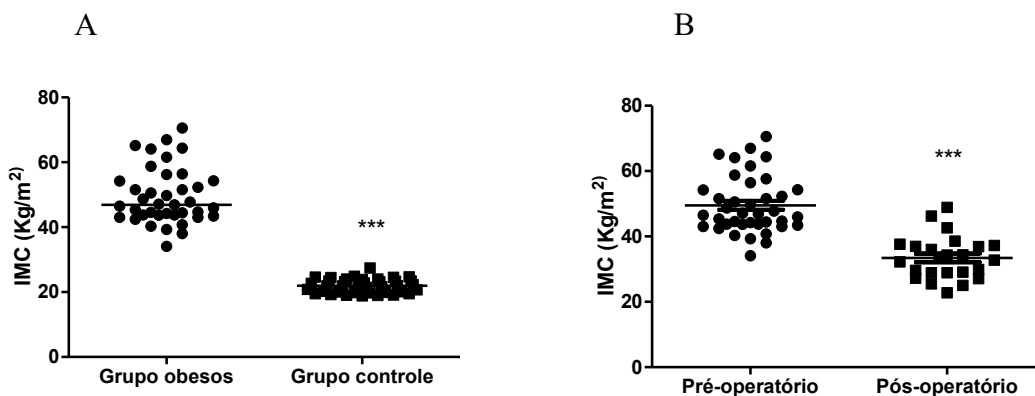
Depressão – n (%)	30 (78,9)
Hipertensão – n (%)	29 (70,3)
Diabetes e pré-diabetes – n (%)	25 (65,8)
Dislipidemia – n (%)	16 (42,1)
Esteatose hepática – n (%)	11 (28,9)

Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Nota: n total: 38

Na análise do IMC entre o GO e o GC observou-se diferença significativa ($P < 0,0001$). Como esperado, o GO apresentou IMC maior que o GC. O IMC dos indivíduos do GO apresentou uma diminuição significativa após um ano do procedimento cirúrgico, com uma redução de 30,7% entre as medianas neste período (Figura 3).

Figura 3. Índice de massa corporal (IMC) dos pacientes com obesidade (GO) e do grupo controle (GC).



Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

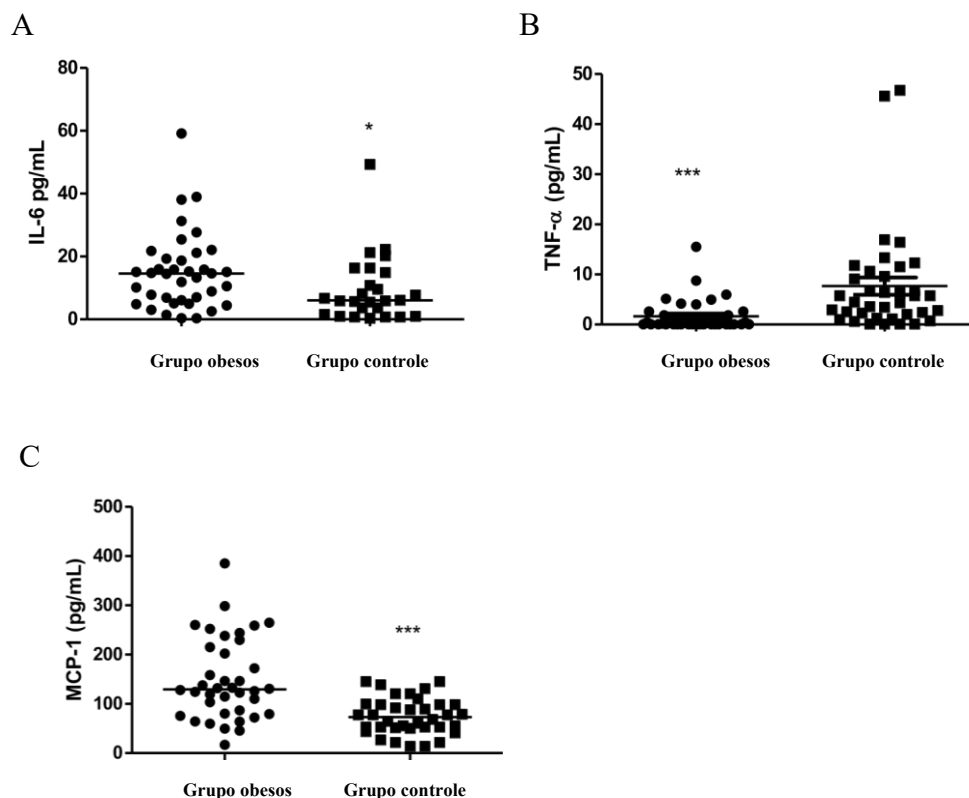
Notas: Teste de Mann-Whitney U. *** $P < 0,0001$ (A). Índice de massa corporal (IMC) antes e um ano após o procedimento cirúrgico do grupo de obesos (GO). Teste de Wilcoxon. *** $P < 0,0001$ (B).

4.2 PERFIL INFLAMATÓRIO

4.2.1 Citocinas

Foram determinadas as concentrações das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α e MCP-1. Nesta análise, as concentrações das adipocinas MCP-1 e IL-6 foram mais elevadas no GO e a diferença foi significativa quando comparadas às concentrações do GC ($P < 0,0001$; $P = 0,0347$, respectivamente). Entretanto, em relação ao TNF- α , as concentrações no GC foram significativamente mais elevadas que no GO ($P < 0,0001$). Os resultados estão representados na Figura 4.

Figura 4. Concentrações de Interleucina-6 (IL-6) (A), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) (B) e Proteína Quimioatraente de Monócitos 1 (MCP-1) (C) dos pacientes com obesidade (GO) e do grupo controle (GC).



Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

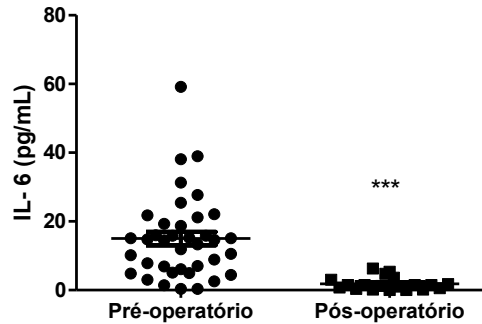
Notas: Teste U de Mann-Whitney (A, B e C) *** $P < 0,0001$; * $P = 0,0347$ e *** $P < 0,0001$, respectivamente.

Valores de referência: MCP-1 = 20,1-78,9 pg/mL; IL-6 = 5 - 15 pg/mL;

TNF- α = 19- 43 pg/mL (KLEINER et al., 2013).

Após um ano da realização da cirurgia bariátrica as concentrações de IL-6 no GO diminuíram de forma significativa (Figura 5).

Figura 5. Concentrações de IL-6 antes e um ano após o procedimento cirúrgico.



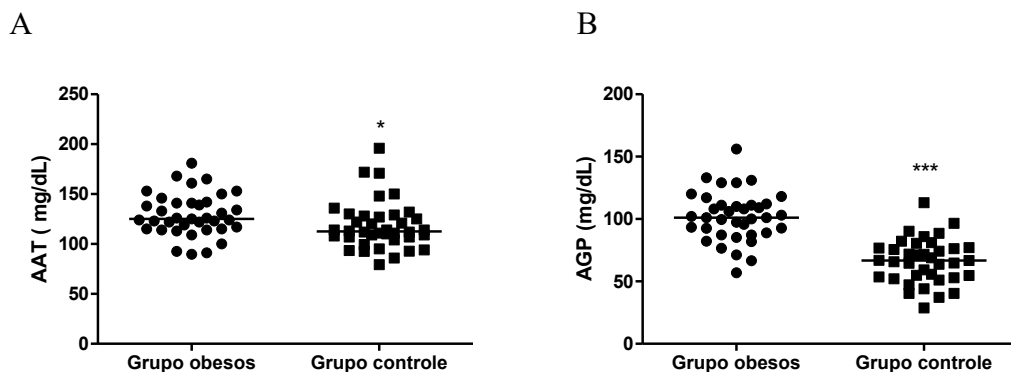
Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Notas: n do período pré-operatório: 37 e n do período pós-operatório: 23. Teste de Wilcoxon. ***p=0,0004.

4.2.2 Proteínas de Fase Aguda

Na análise das concentrações das proteínas de fase aguda, observou-se diferença significativa entre os grupos GO e GC em relação tanto à AAT (P=0,0169), quanto à AGP (P<0,0001), com concentrações mais elevadas no GO (Figura 6).

Figura 6. Comparação das concentrações de α -1 antitripsina (AAT) (A), concentrações séricas de α -1 glicoproteína ácida (AGP) (B) entre os pacientes do grupo com obesidade (GO) e do grupo controle (GC).

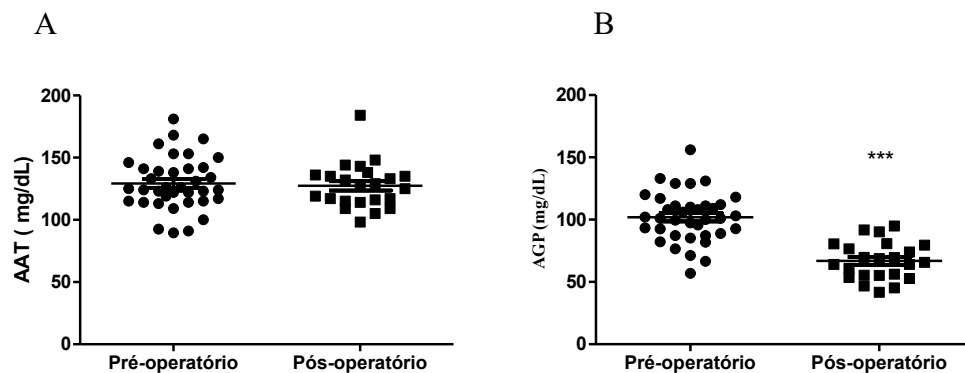


Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Notas: Teste t não pareado. *P=0,0169; ***P<0,0001, respectivamente. Valores de referência: AAT = 70 – 174 mg/dL (Siemens, Berlim, Alemanha); AGP = 50-100 mg/dL (SMITH; WATERS, 2019).

As análises comparativas do perfil das proteínas AAT e AGP nos períodos pré- e pós-operatório demonstraram uma redução significativa nas concentrações de AGP após um ano do procedimento, enquanto as concentrações de AAT não apresentaram mudanças durante os dois períodos (Figura 7).

Figura 7. Comparação das concentrações de proteínas AAT (A) e AGP (B) antes e um ano após procedimento cirúrgico.



Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

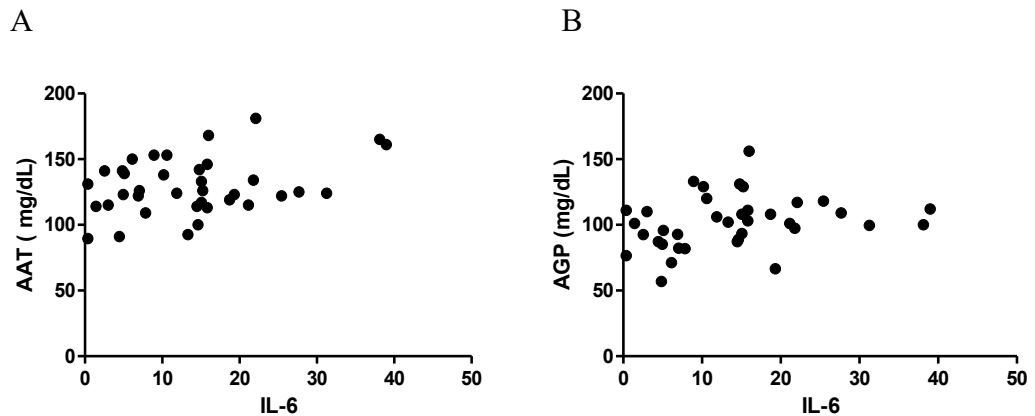
Notas: n do período pré-operatório: 37 e n do período pós-operatório: 23. Teste t pareado. $P=0,7863$ e $***P<0,0001$, respectivamente. Valores de referência:

AAT = 70 – 174 mg/dL (Siemens, Berlim, Alemanha); AGP = 50-100 mg/dL (SMITH; WATERS, 2019).

4.2.3 Relação entre a IL-6 e as proteínas de fase aguda

Considerando que as proteínas de fase aguda têm sua produção induzida pelas citocinas pró-inflamatórias, principalmente pela IL-6, buscou-se analisar a relação entre as concentrações de AAT e AGP com a concentração de IL-6. As concentrações de AAT não apresentaram relação com as concentrações de IL-6 ($P=0,1223$ e $r=0,2586$), enquanto que as concentrações de AGP apresentaram relação com as concentrações de IL-6 ($P=0,0336$ e $r=0,3501$) (Figura 8).

Figura 8. Correlação entre as concentrações de AAT (A) e AGP (B) com as concentrações de IL-6.



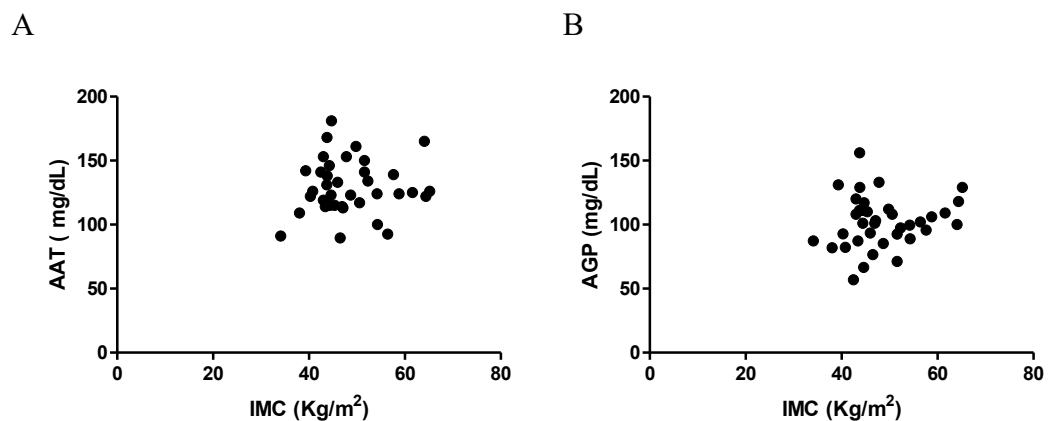
Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Nota: Correlação de Spearman. $P = 0,1223$ e $r = 0,2586$; $*P = 0,0336$ e $r = 0,3501$, respectivamente.

4.2.4 Correlação das proteínas de fase aguda com o IMC no período pré-operatório

Não foi observada relação entre as concentrações de AAT ($P=0,7758$ e $r=0,04845$) e AGP ($P=0,4769$ e $r=0,1209$) e o IMC, quando foram analisados apenas os dados do GO (Figura 9).

Figura 9. Correlação entre as concentrações de AAT (A) e AGP (B) com o IMC no GO.

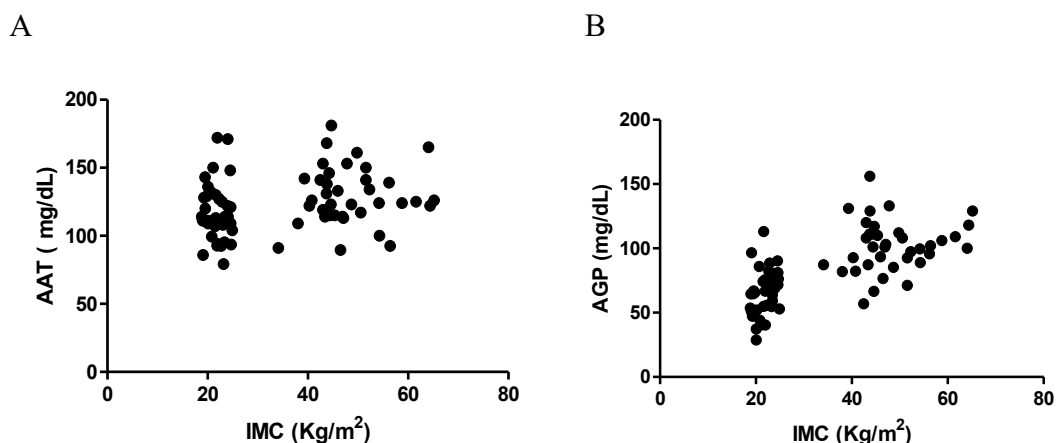


Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Nota: Correlação de Spearman. $P=0,7758$ e $r=0,04845$; $P=0,4769$ e $r=0,1206$, respectivamente.

Porém, ao incluir na análise os dados do GO e do GC foi verificada correlação positiva tanto para as concentrações de AAT (*P=0,0265 e r=0,2580) quanto para as de AGP (***P<0,0001 e r=0,6980) (Figura 10).

Figura 10. Correlação entre as concentrações de AAT (A) e AGP (B) com o IMC nos GO e GC.



Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Nota: Correlação de Spearman. *P=0,0265 e r=0,2580; ***P<0,0001 e r=0,6980, respectivamente.

4.3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

A avaliação da evolução dos parâmetros bioquímicos após um ano da cirurgia demonstrou melhora naqueles relacionados ao metabolismo da glicose e de lipídios nos três primeiros períodos (1, 3 e 6 meses). Após um ano, todos os parâmetros avaliados apresentaram melhores resultados quando comparados aos do período pré-operatório.

Foi realizado o acompanhamento das medianas de concentrações das vitaminas D, B12 e do ferro desde o período pré-operatório até um ano após a cirurgia. A vitamina D apresentou, no período pré-operatório e um mês após o procedimento cirúrgico, medianas de valores que correspondem à insuficiência, segundo recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para pessoas com obesidade (SBEM, 2018). Este valor evoluiu para suficiência no terceiro e sexto mês, porém voltou ao valor de mediana insuficiente após um ano do procedimento cirúrgico. Adicionalmente, houve diminuição da porcentagem de pacientes com insuficiência desta vitamina, de 70,00% no período pré-operatório para 50,00% um ano pós-operatório. A mediana das concentrações de vitamina B12 aumentou em todos os períodos posteriores ao período pré-operatório e não foram observados valores de vitamina B12

menores que o valor de referência laboratorial, nos períodos analisados. A diferença entre as concentrações de vitamina B12 entre o período pré-operatório e após demonstrou um aumento, porém esta diferença não foi significativa. A análise das concentrações do ferro mostrou diminuição da mediana nos períodos de 3 e 6 meses, comparada à mediana do período pré-operatório. A porcentagem de indivíduos que apresentava deficiência de ferro foi de 27,58% no período pré-operatório e 35,71%, 25,00% e 19,23% em 3 meses, 6 meses e um ano respectivamente, do período pós-operatório. Apesar das concentrações maiores de ferro após um ano da cirurgia bariátrica, este aumento não foi significativo.

Tabela 3. Evolução dos parâmetros bioquímicos dos pacientes antes e após cirurgia bariátrica. Valor de P relativo à comparação entre os períodos pré-operatório e um ano após a cirurgia.

	Pré-operatório		Pós-operatório			P
		1 mês	3 meses	6 meses	1 ano	
Glicose (mg/dL)	106,00	99,00	91,00	92,00	88,00	<0,0001
Insulina (mU/L)	20,90	12,13	11,66	7,33	6,99	<0,0001
Hemoglobina Glicada (%)	5,90	5,55	5,30	5,30	5,30	<0,0001
Colesterol Total (mg/dL)	181,00	154,00	154,00	149,00	144,00	0,0010
HDL colesterol (mg/dL)	46,00	34,00	37,00	43,00	51,00	0,0253
LDL colesterol (mg/dL)	117,00	97,00	102,00	86	78,00	<0,0001
Triglicerídeos (mg/dL)	128,00	139,00	106,00	82,00	68,00	<0,0001
Vitamina D (ng/mL)	27,70	29,30	31,75	31,20	29,70	0,0379
Vitamina B12 (pg/mL)	383,0	-	443,0	501,5	428,5	0,0561
Ferro (µg/mL)	70,00	-	60,50	61,00	80,00	0,1098

Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Notas: Valores expressos em mediana. Para os parâmetros que apresentaram distribuição normal foi utilizado o teste t pareado. Para os parâmetros em que a distribuição não foi normal, utilizou-se o teste de Wilcoxon.

Valores de referência: Glicose: <100 (mg/dL); Insulina: 3 a 25 (mU/L); Hemoglobina Glicada: < 5,7(%); Colesterol Total: <190 (mg/dL); HDL colesterol: >40 (mg/dL); LDL colesterol: < 100 (mg/dL); Triglicerídeos: < 150 (mg/dL); Vitamina D: ≥ 30(ng/mL); Vitamina B12: 211 a 911 (pg/mL); Ferro: < 50 (µg/dL). HDL: Lipoproteína de alta densidade. LDL: Lipoproteína de baixa densidade.

4.4 ANÁLISE DO PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO

No período pré-operatório os antidepressivos foram a classe de medicamentos mais utilizada pelos pacientes (72,2%), seguidos dos fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (66,6%), fármacos hipoglicemiantes orais e insulina (52,7%), vitaminas (41,6%), modificadores do metabolismo dos lipídios (38,8%), diuréticos (36,1%), beta bloqueadores (30,5%) e bloqueadores dos canais de cálcio (19,4%). Vitamina D e as vitaminas do complexo B (B1, B6 e B12) constituíam o principal grupo de vitaminas suplementadas no período pré-operatório.

As análises realizadas após um ano da cirurgia mostraram uma diminuição no número de pacientes em uso de antidepressivos (62,9%), fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (22,2%), hipoglicemiantes orais (14,3%), modificadores do perfil de lipídios (30,5%), diuréticos (11,1%), beta bloqueadores (8,3%) e bloqueadores dos canais de cálcio (8,3%). Porém, houve aumento do número de pacientes em suplementação de vitaminas (94,4%) e minerais (91,6%).

O estudo de ocorrência de possíveis interações fármaco-fármaco no período pré-operatório demonstrou que 60,60% dos pacientes possuíam regimes farmacoterapêuticos com pelo menos uma interação medicamentosa. No geral, foram verificadas 46 interações, sendo que 27 (58,7%) delas foram classificadas como moderadas e 19 (41,3%) como importantes. Após a cirurgia bariátrica, 12 pacientes apresentaram possíveis interações em suas farmacoterapias. Além disso, houve diminuição no número geral de interações para 38, destas 20 (52,6%) foram moderadas e 18 (47,4%) importantes.

Vinte e cinco (73,5%) pacientes em uso de medicação contínua apresentavam polifarmácia em seus esquemas farmacológicos antes da cirurgia. Após o procedimento, esse número caiu para 19 (55,9%) pacientes (Tabela 4).

Tabela 4. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes do grupo obeso (GO) antes e após cirurgia bariátrica.

(continua)

	Pré-operatório	Pós-operatório
Classes de fármacos		
Fármacos usados no diabetes – n (%)	19 (52,7)	5 (13,8)
Vitaminas – n (%)	15 (41,6)	34 (94,4)

Tabela 4. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes do grupo obeso (GO) antes e após cirurgia bariátrica.

(conclusão)

	Pré-operatório	Pós-operatório
Classes de fármacos		
Suplementos minerais – n (%)	0	33 (91,6)
Diuréticos – n (%)	13 (36,1)	4 (11,1)
Beta bloqueadores – n (%)	11 (30,5)	3 (8,3)
Bloqueadores dos canais de cálcio – n (%)	7 (19,4)	3 (8,3)
Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina – n (%)	24 (66,6)	8 (22,2)
Agentes modificadores do perfil lipídico – n (%)	14 (38,8)	11 (30,5)
Antidepressivos – n (%)	26 (72,2)	22 (61,1)
Interações Medicamentosas		
Moderada – n (%)	27 (58,7)	20 (52,6)
Importante – n (%)	19 (41,3)	18 (47,4)
Total n	46	38
Polifarmácia – n (%)	25 (73,5)	19 (55,9)

Fonte: Elaborada pelo autor deste trabalho.

Nota: Presença de interações medicamentosas verificada através do software IBM Micromedex® (Armonk, Nova Iorque, EUA).

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, o perfil inflamatório de indivíduos com obesidade foi avaliado, dando ênfase nas glicoproteínas AAT e AGP bem como nos desfechos clínicos e metabólicos dos pacientes com obesidade antes e após a cirurgia bariátrica. O grupo de indivíduos com obesidade, em sua grande maioria classe III (IMC >40 kg/m²), apresentava comorbidades associadas. As principais comorbidades presentes neste estudo, como hipertensão, diabetes e pré-diabetes, depressão e dislipidemia aparecem frequentemente em outros estudos (CRÉMIEUX et al., 2010; QI et al., 2015). Dois estudos com pacientes com IMC > 40 kg/m² e submetidos à cirurgia bariátrica, mostraram alta prevalência de hipertensão, diabetes e pré-diabetes e dislipidemia (PERRY et al., 2008; PANTALONE et al., 2017). Além disso, a depressão, que foi a principal comorbidade presente no GO é uma condição frequente (KALARCHIAN et al., 2007; HAYDEN et al., 2011; PETASNE NIJAMKIN et al., 2013).

A obesidade vem sendo associada a um estado de inflamação de baixa intensidade, caracterizado pela produção anormal de citocinas e aumento das concentrações de proteínas de fase aguda (HOTAMISLIGIL, 2006). Neste estudo foram observadas concentrações mais elevadas de grande parte dos marcadores inflamatórios (IL-6, MCP-1, AAT e AGP) estudados nos indivíduos com obesidade. Apenas o TNF- α apresentou concentrações menores nestes indivíduos.

A quimiocina MCP-1 é uma proteína expressa no tecido adiposo visceral e subcutâneo (SARTIPY; LOSKUTOFF, 2003). Possui papel importante no recrutamento de monócitos/macrófagos para o tecido adiposo (MAURY; BRICHARD, 2010). Assim como observado neste estudo, evidências sugerem que indivíduos com obesidade apresentam concentrações mais elevadas de MCP-1 que indivíduos magros (KIM et al., 2006; CATALÁN et al., 2007; SUKUMAR et al., 2011).

Com relação a IL-6, os dados encontrados neste estudo estão de acordo com pesquisas anteriores, que demonstraram que indivíduos com obesidade apresentam concentrações mais elevadas desta citocina (ROYTBLAT et al., 2000; FERRANDI et al., 2018). A IL-6 é uma citocina que apresenta efeitos pró- e anti-inflamatórios. Estudos sugerem que a expressão de um destes dois fenótipos depende do local onde ela é expressa (HAN et al., 2020). No contexto da obesidade, a IL-6 desempenha um papel de proteína pró-inflamatória, contribuindo para o estado inflamatório do tecido adiposo, além de estar associada à resistência à insulina (MAUER; DENSON; BRÜNING, 2015). A redução das concentrações séricas da IL-6

observada neste estudo é um achado presente em pesquisas de acompanhamento pós-cirúrgico de pacientes com obesidade, que aparece associada à perda de peso, à melhora das comorbidades e do perfil inflamatório de uma forma geral (SWARBRICK et al., 2008; ILLÁN-GÓMEZ et al., 2012; VIANA et al., 2013; LINDEGAARD et al., 2015).

Concentrações mais baixas de TNF- α no GO são contrárias ao observado em muitos estudos (BAHCECI et al., 2007; POPKO et al., 2010; DEROSA et al., 2013). Contudo, podem ser explicadas pela possibilidade do TNF- α produzido no tecido adiposo não ser liberado na circulação e desempenhar seu efeito localmente (ILLÁN-GÓMEZ et al., 2012). Outro fator que pode estar relacionado a estas concentrações menores seria o fato do acompanhamento multiprofissional resultar na inclusão destes indivíduos em programas de dietas e exercícios e prescrição de medicamentos, como a metformina, que parece promover diminuição das concentrações de TNF- α (KATSUKI et al., 1998; TIZAZU et al., 2019). Além disso, estudos *in vitro* e *ex vivo* têm demonstrado o possível papel imunomodulador da AGP e AAT na diminuição da expressão do TNF- α , o que poderia explicar as concentrações diminuídas observadas neste estudo (LEE et al., 2010; BERGIN et al., 2014; CECILIANI; LECCHI, 2019).

O estado inflamatório presente na obesidade é caracterizado pelo aumento das concentrações séricas das proteínas de fase aguda (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013). As concentrações das proteínas analisadas neste estudo, AAT e AGP, estavam aumentadas nos indivíduos obesos.

O papel da AAT na obesidade ainda é pouco estudado. Embora alguns estudos demonstrem que ocorre uma redução nas concentrações de AAT em pacientes com obesidade, outros relatam a ocorrência de elevações das concentrações desta proteína nestes indivíduos, principalmente na presença de distúrbios metabólicos, como síndrome metabólica e DM2. Isto pode explicar os achados deste estudo, já que os pacientes possuíam alta prevalência de comorbidades, como DM2 (ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2008; MANSUY-AUBERT et al., 2013; MIREA et al., 2019). Além disso, o uso de estatina por parte dos pacientes do GO pode ter influenciado no aumento das concentrações de AAT observado neste estudo, já que evidências sugerem que tratamento com estatinas pode estar associado ao aumento das concentrações de AAT (GORDON et al., 2015). Embora mais elevados, os resultados aqui observados de AAT no grupo GO durante o período pré-operatório encontravam-se dentro dos valores de referência, o que pode explicar diferenças não significativas entre as concentrações de AAT nos dois períodos analisados, apesar da redução do IMC e melhora no perfil metabólico.

Com relação à AGP, os resultados apresentados neste estudo estão de acordo com o esperado, visto que esta proteína é uma adipocina e suas concentrações encontram-se elevadas na obesidade, como já demonstrado em estudos anteriores (FERRARI et al., 2015; ALQUOQA et al., 2018). Além disso, as características de proteína imunomoduladora pode sugerir que o aumento das concentrações de AGP pode ter um papel na proteção do tecido adiposo contra a inflamação da obesidade (CECILIANI; LECCHI, 2019). Diminuições das concentrações após a realização da cirurgia bariátrica, como as observadas neste estudo, foram relatadas na literatura e foram acompanhadas de melhora em parâmetros de adiposidade, inflamatórios e metabólicos (HANUSCH-ENSERER et al., 2003; ANTY et al., 2008; FURET et al., 2010).

A elevação das concentrações destas proteínas está de acordo com o aumento do marcador inflamatório GlycA observado em estudos com pacientes com obesidade, este fato pode ser justificado pelo fato da AAT e AGP constituírem dois dos principais constituintes para o sinal deste marcador (OTVOS et al., 2015; BARTLETT et al., 2016; MANMADHAN et al., 2019). Assim como observado para AGP neste estudo, uma diminuição nas concentrações de GlycA foi observada em um estudo realizado após um ano da cirurgia bariátrica (MANMADHAN et al., 2019). Um achado que pode ser explicado pelo fato que a AGP ser o principal contribuinte para o sinal do GlycA (RITCHIE et al., 2015, 2019).

Um dos possíveis fatores que podem estar ligados ao aumento das concentrações destas proteínas nos indivíduos obesos seria a indução de sua produção por parte de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6 (CECILIANI; LECCHI, 2019). Foram observados dois achados diferentes na análise da correlação das concentrações da AGP e da AAT com as concentrações de IL-6 no período anterior ao procedimento cirúrgico. A correlação positiva encontrada na análise das concentrações de AGP e IL-6 pode ter explicação no fato da AGP ser uma adipocina e sua expressão sofrer efeito da IL-6 tanto localmente no tecido adiposo, como ser resultado de sua ação hepática. Já foi demonstrado que esta citocina é um dos principais reguladores da expressão de AGP no fígado, além de estar relacionada a expressão desta proteína no tecido adiposo visceral de humanos (ALFADDA et al., 2012; LUO et al., 2015). Ao contrário, as concentrações de AAT não apresentaram correlação com as concentrações de IL-6, o que pode estar relacionado ao fato do aumento das concentrações da AAT nos indivíduos com obesidade, nesta pesquisa, se tratar de um aumento não relacionado com a inflamação associada à obesidade.

Uma correlação positiva das concentrações das proteínas AAT e AGP com o IMC foi observada somente quando analisados o GO e GC em conjunto. Quando analisados cada grupo

separadamente, não foi observada correlação. O IMC provavelmente não explica o aumento das concentrações destas proteínas. Vale ressaltar também que, para explicar a relação do aumento das concentrações destas proteínas com a obesidade, além do IMC, são necessárias outras medidas de adiposidade.

A cirurgia bariátrica, além da eficiência na perda de peso, promove melhora no perfil metabólico, principalmente nos parâmetros bioquímicos ligados ao metabolismo da glicose e dos lipídios. Neste estudo, pôde-se observar as melhoras ocorridas em parâmetros, como glicose e insulina de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações HDL e LDL e triglicerídeos. Este perfil está de acordo com pesquisas de acompanhamento de pacientes com obesidade, que mostram redução nas concentrações de glicose e insulina de jejum em tempo igual ou superior a 6 meses após a cirurgia bariátrica (WOELNERHANSSEN et al., 2011; LIASKOS et al., 2018). Com relação ao perfil lipídico, dados de uma revisão sistemática demonstraram reduções mais rápidas, logo no primeiro mês, nas concentrações do colesterol total e da fração LDL, enquanto que para os triglicerídeos, a queda ocorreu após o terceiro mês, ao contrário do observado nas concentrações de HDL colesterol que só apresentaram melhora após o primeiro ano da cirurgia, achados semelhantes ao observado neste estudo (CARSWELL et al., 2016). A melhora destes parâmetros, além de ser resultado da perda de peso, pode ser consequência das alterações na sensibilidade à insulina específica do tecido, alteração na secreção e respostas de incretinas, modificações na composição e fluxo dos ácidos biliares e alterações na microbiota intestinal e no metabolismo intestinal da glicose decorrentes dos procedimentos cirúrgicos BGYR e GV (DIMITRIADIS et al., 2013; LIASKOS et al., 2018).

Pacientes com várias doenças crônicas, como os deste estudo, geralmente precisam fazer uso de vários fármacos para o tratamento de cada comorbidade (GUTHRIE et al., 2012). O GO antes da cirurgia bariátrica apresentava comorbidades associadas e alta prevalência de polifarmácia em seus esquemas terapêuticos, o que está de acordo com estudo realizado em idosos, que demonstrou que a obesidade está associada à polifarmácia e esta associação se deve principalmente ao aumento do risco de multimorbidade em pessoas com obesidade (ASSARI; WISSEH; BAZARGAN, 2019).

A análise do perfil farmacoterapêutico pré-operatório do GO demonstrou que as principais classes terapêuticas prescritas são aquelas utilizadas para tratar as comorbidades presentes. Antidepressivos, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais e medicamentos usados para tratar distúrbios do metabolismo de lipídios são as classes de fármacos frequentemente encontrados no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com obesidade submetidos

à cirurgia bariátrica (MACIEJEWSKI et al., 2010; CUNNINGHAM et al., 2012; SCHAUER et al., 2012; SCHIAVON et al., 2018).

O manejo farmacoterapêutico em pacientes obesos com comorbidades associadas é um desafio à atenção farmacêutica, uma vez que a polifarmácia está associada a eventos adversos a medicamentos, baixa adesão à terapia e interações medicamentosas (GUTHRIE et al., 2015; HANLON et al., 2018). No presente estudo, o alto número de pacientes com potenciais interações medicamentosas em seus regimes terapêuticos está de acordo com o que foi encontrado na literatura. Os dados desses estudos sugerem que a polifarmácia é uma das principais causas relacionadas a este fenômeno (LIN; WANG; BAI, 2011; OBRELI-NETO et al., 2012; DOOKEERAM et al., 2017).

Outro fator que pode alterar a farmacocinética e comprometer a farmacoterapia é a ligação dos medicamentos às proteínas plasmáticas. Uma ligação extensa pode ter um impacto potencial na disponibilidade dos medicamentos (BTEICH, 2019). Concentrações mais altas de AGP, uma das principais proteínas de ligação, foram observadas em indivíduos obesos (PUZZIFERRI et al., 2014; FERRARI et al., 2015; ALQUOQA et al., 2018). Os dados deste estudo mostraram um aumento significativo nas concentrações de AGP no GO quando comparado ao GC. As consequências deste achado na farmacocinética e no efeito terapêutico de alguns medicamentos já foram estudadas. Um estudo *in vitro* mostrou que as proteínas de ligação plasmáticas têm pouco ou nenhum efeito na capacidade de bloqueio do receptor de angiotensina II por antagonistas, como losartana, tasantana, irbesartana ou telmisartana, enquanto as proteínas interferem marcadamente, com a atividade antagonista de outros compostos, como enoltasantana e candesartana (MAILLARD et al., 2001). Observações de um estudo em idosos associou concentrações elevadas de AGP a uma redução significativa na fração livre de haloperidol (MORSELLI, P. L. G. BIANCHETTI, J. F. HENRY, 1981). Além disso, altas concentrações de AGP foram associadas à falta de resposta à terapia antidepressiva (HARLEY et al., 2010). Achados contraditórios foram observados em indivíduos com obesidade em relação à interferência de AGP na farmacocinética do propranolol. Em um estudo com indivíduos com IMC médio de 31Kg/m², nenhuma diferença significativa foi encontrada na porcentagem de ligação do propranolol à AGP entre pessoas com obesidade e magras (POIRIER et al., 1990). Em contraste com esse achado, a elevação da AGP sérica em pacientes com obesidade mórbida resultou em uma diminuição de 30% na fração livre de propranolol, o que pode levar a uma diminuição no efeito terapêutico desse fármaco (BENEDEK et al., 1983).

Ainda relacionado à terapia farmacológica, o aumento da utilização de suplementos

vitamínicos e minerais observados na pesquisa, foi um dado esperado já que pacientes que se submetem a cirurgia bariátrica geralmente apresentam deficiência de vitaminas e minerais, seja por uma deficiência pré-existente ou pela alteração na absorção destes nutrientes. A suplementação de micronutrientes após o procedimento cirúrgico visa evitar complicações como anemia, perda de massa óssea e problemas neurológicos (TACK; DELOOSE, 2014; MAHAWAR et al., 2019). Nesta análise, vitaminas do complexo B, vitamina D, cálcio e ferro foram os principais micronutrientes prescritos. Além disso foi observado a prescrição de complexos vitamínicos e minerais após o procedimento cirúrgico. O diagnóstico e tratamento de deficiências nos períodos pré- e pós-operatório é preconizado pelas principais sociedades de cirurgia bariátrica e metabólica do mundo com a finalidade de reconhecer e tratar deficiências nutricionais e os problemas relacionados a estas (PARROTT et al., 2017; MECHANICK et al., 2019; O’KANE et al., 2020). Seguindo esta orientação, neste estudo a prescrição de vitaminas e minerais esteve presente na maioria dos regimes farmacoterapêuticos pós-cirúrgico.

A suplementação de vitamina D já era prescrita antes da realização da cirurgia, porque concentrações insuficientes desta vitamina foram observadas em 70,00 % dos indivíduos com obesidade nesta pesquisa. A diminuição da exposição ao sol, hábitos alimentares alterados e falta de ingestão de quantidades adequadas de vários minerais e vitaminas, além da alteração da sua biodisponibilidade, são fatores que contribuem para a deficiência desta vitamina em indivíduos com obesidade (CHAKHTOURA et al., 2016; LUPOLI et al., 2017). Vários estudos demonstraram alta prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em indivíduos com obesidade (GOLDNER et al., 2009; LIN et al., 2011; KRZIZEK et al., 2018). Apesar da prescrição da suplementação e da diminuição da prevalência de indivíduos com insuficiência, as concentrações de vitamina D ainda se encontravam insuficientes em 50,00% dos pacientes no período de um ano de pós-operatório. A deficiência de vitamina D, mesmo na presença suplementação, já foi verificado em algumas análises do perfil nutricional após a bariátrica (SINHA et al., 2011; SAIF et al., 2012; CHAKHTOURA et al., 2016).

O resultado da suplementação foi positivo para a manutenção das concentrações da vitamina B12, já que não foram observados em nenhum paciente valores que caracterizassem deficiência desta vitamina. Os riscos de deficiência de vitamina B12 em indivíduos com obesidade é maior devido a fatores como dieta, utilização de fármacos que alteram sua absorção, como a metformina e inibidores de bomba de prótons e após a bariátrica isto é agravado pela diminuição da secreção do fator intrínseco e a intolerância a alimentos fontes de vitamina B12, como a carne e o leite (MOHAPATRA; GANGADHARAN; PITCHUMONI, 2020). A

suplementação desta vitamina, neste estudo, foi realizada em grande parte por via intramuscular, o que já foi demonstrado reverter a deficiência em 91% dos pacientes submetidos à bariátrica (GEHRER et al., 2010).

Observou-se o aumento do número de pacientes com deficiência de ferro após 3 meses da cirurgia, no entanto houve melhora no período de 6 meses e um ano, tanto nas concentrações como na porcentagem de indivíduos com deficiência, provavelmente resultado da suplementação deste mineral. O ferro encontra-se frequentemente diminuído em pacientes pós-bariátrica, principalmente nos que se submetem ao BGYR. A alteração da superfície de absorção deste mineral, juntamente com a diminuição de ácido clorídrico e a intolerância alimentar a carne podem explicar a redução das concentrações deste mineral e a necessidade de sua suplementação (SHANKAR; BOYLAN; SRIRAM, 2010). A dificuldade na adesão à suplementação ainda é um problema encontrado no acompanhamento dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Em um estudo com estes pacientes a quantidade de fármacos, os efeitos colaterais, o custo e a sensação de que não há necessidade de suplementação foram razões reportadas para não adesão à terapia (MAHAWAR et al., 2019).

6 CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos neste estudo pôde-se concluir que, apesar da elevação nas concentrações das proteínas AGP e AAT observadas nos indivíduos com obesidade, apenas a AGP apresentou relação sugestiva com o estado inflamatório. Esta proteína, portanto, pode ser utilizada como um marcador do estado inflamatório de baixa intensidade presente na obesidade, bem como de melhora da inflamação no pós-operatório. Ao contrário, as concentrações de AAT não se relacionaram com IL-6 e não apresentaram alteração após o período de um ano, sugerindo que o aumento observado não estava relacionado ao estado inflamatório.

A perda de peso proporcionada pela cirurgia bariátrica resultou em melhora do perfil inflamatório e metabólico dos indivíduos do GO. A redução nas concentrações de IL-6 e AGP foi sugestiva da melhora do perfil inflamatório, enquanto diminuições das concentrações de glicose, insulina e hemoglobina glicada, colesterol total, LDL e triglicerídeos, sugerem o papel positivo da cirurgia bariátrica no perfil lipídico e no metabolismo da glicose.

Além disso, foi verificada a mudança provocada pela cirurgia bariátrica no perfil farmacoterapêutico do GO, com redução na utilização de algumas classes de fármacos para o sistema cardiovascular e hipoglicemiantes orais, possivelmente resultado da melhora metabólica. Por outro lado, as mudanças da fisiologia do sistema gastrointestinal também resultaram no aumento do uso de suplementos vitamínicos e minerais. Além disso, a suplementação mostrou-se eficaz, pois evitou o agravamento das deficiências pré-existentes e o surgimento de novas. Pode-se concluir que a cirurgia bariátrica também diminui as chances de ocorrência de interações medicamentosas, porém este impacto foi amenizado devido à introdução dos suplementos vitamínicos. Vale ressaltar que neste estudo, o uso de fármacos antidepressivos quase não sofreu alteração mesmo após um ano do procedimento.

REFERÊNCIAS

- ABESO. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4ª edição ed. [s.l: s.n.]
- ADAMI, G. F. et al. Adipose Tissue Composition in Obesity and After Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 29, n. 9, p. 3030–3038, 12 set. 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-019-04030-z>>.
- ADAMS, T. D. et al. Health Benefits of Gastric Bypass Surgery After 6 Years. **JAMA**, v. 308, n. 11, p. 1122, 19 set. 2012. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2012.jama.11164>>.
- AGBORSANGAYA, C. B. et al. Multimorbidity prevalence in the general population: the role of obesity in chronic disease clustering. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 1161, 10 dez. 2013. Disponível em: <<http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-1161>>.
- AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 11, n. 8, p. 327–332, out. 2000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276000003015>>.
- AKINKUOLIE, A. O. et al. A Novel Protein Glycan Biomarker and Future Cardiovascular Disease Events. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 5, 16 set. 2014. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001221>>.
- ALFADDA, A. A. et al. Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans. **Molecules and Cells**, v. 33, n. 1, p. 35–41, 29 jan. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10059-012-2181-9>>.
- ALLMAN-FARINELLI, M. et al. The efficacy of electronic health interventions targeting improved sleep for achieving prevention of weight gain in adolescents and young to middle-aged adults: A systematic review. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 6, 10 jun. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.13006>>.
- ALQUOQA, R. S. et al. Cross-sectional correlates of myeloperoxidase and alpha-1-acid glycoprotein with adiposity, atherogenic and hematological indices in metabolic syndrome patients with or without diabetes. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 9, n. 9, p. 283–291, 13 set. 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018818779742>>.
- ANGELES, P. C. et al. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: A systematic review. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 9, p. 1299–1311, 24 set. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12869>>.
- ANGRISANI, L. et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. **Obesity Surgery**, v. 25, n. 10, p. 1822–1832, 4 out. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-015-1657-z>>.

- ANTY, R. et al. Bariatric Surgery Can Correct Iron Depletion in Morbidly Obese Women: A Link with Chronic Inflammation. **Obesity Surgery**, v. 18, n. 6, p. 709–714, jun. 2008.
- ARTERBURN, D. E. et al. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. **JAMA**, v. 324, n. 9, p. 879, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770015>>.
- ARTERBURN, D. E.; COURCOULAS, A. P. **Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults** **BMJ (Online)**, 2014. .
- ASKARPOUR, M. et al. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Obesity Surgery**, v. 29, n. 8, p. 2631–2647, 16 ago. 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-019-03926-0>>.
- ASSARI, S.; WISSEH, C.; BAZARGAN, M. Obesity and Polypharmacy among African American Older Adults: Gender as the Moderator and Multimorbidity as the Mediator. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 12, p. 2181, 20 jun. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-4601/16/12/2181>>.
- ATHYROS, V. G. et al. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. **Obesity Reviews**, v. 12, n. 7, p. 515–524, jul. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2010.00831.x>>.
- AUSTIN, R. P. Polypharmacy as a Risk Factor in the Treatment of Type 2 Diabetes. **Diabetes Spectrum**, v. 19, n. 1, p. 13–16, 1 jan. 2006. Disponível em: <<http://spectrum.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaspect.19.1.13>>.
- BAHCECI, M. et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 30, n. 3, p. 210–214, 31 mar. 2007. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF03347427>>.
- BARTLETT, D. B. et al. A novel inflammatory biomarker, GlycA, associates with disease activity in rheumatoid arthritis and cardio-metabolic risk in BMI-matched controls. **Arthritis Research & Therapy**, v. 18, n. 1, p. 86, 12 dez. 2016. Disponível em: <<https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-016-0982-5>>.
- BARTLETT, D. B. et al. Association of the Composite Inflammatory Biomarker GlycA, with Exercise-Induced Changes in Body Habitus in Men and Women with Prediabetes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–12, 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/5608287/>>.
- BENEDEK, I. et al. Serum alpha 1-acid glycoprotein and the binding of drugs in obesity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 16, n. 6, p. 751–754, dez. 1983. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02258.x>>.
- BENEDEK, I.; BLOUIN, R.; MCNAMARA, P. Serum protein binding and the role of increased alpha 1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 18, n. 6, p. 941–946, dez. 1984. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02567.x>>.

BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 96, n. 9, p. 939–949, 13 maio 2005. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>>.

BERGIN, D. A. et al. The Circulating Proteinase Inhibitor -1 Antitrypsin Regulates Neutrophil Degranulation and Autoimmunity. **Science Translational Medicine**, v. 6, n. 217, p. 217ra1-217ra1, 1 jan. 2014. Disponível em: <<https://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.3007116>>.

BOARD, P. C.; JONES, I. M.; BENTLEY, A. K. Molecular cloning and nucleotide sequence of human $\alpha 1$ acid glycoprotein cDNA. **Gene**, v. 44, n. 1, p. 127–131, jan. 1986. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/037811198690051X>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 424, de 19 de março de 2013. 2013.

BRASIL. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de doenças e agravos não transmissíveis e Promoção da saúde. **Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**, 2019.

BRATTI, L. de O. S. et al. Complement component 3 (C3) as a biomarker for insulin resistance after bariatric surgery. **Clinical Biochemistry**, v. 50, n. 9, p. 529–532, jun. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912016304805>>.

BTEICH, M. An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions. **Heliyon**, v. 5, n. 11, p. e02879, nov. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844019365387>>.

BUCHWALD, H.; OIEN, D. M. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2011. **Obesity Surgery**, v. 23, n. 4, p. 427–436, 22 abr. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-012-0864-0>>.

CARLBERG, C.; ULVEN, S. M.; MOLNÁR, F. **Nutrigenomics: How Science Works**. Cham: Springer International Publishing, 2020.

CARLIN, A. M. et al. The comparative effectiveness of sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding procedures for the treatment of morbid obesity. **Annals of Surgery**, 2013.

CARSWELL, K. A. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Gastric Bypass Surgery on Plasma Lipid Levels. **Obesity Surgery**, v. 26, n. 4, p. 843–855, abr. 2016.

CASTIONI, J. et al. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: data from the CoLaus study. **BMC Health Services Research**, v. 17, n. 1, p. 840, 21 dez. 2017. Disponível em: <<https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2793-z>>.

CATALÁN, V. et al. Proinflammatory cytokines in obesity: Impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. **Obesity Surgery**, 2007.

CECILIANI, F.; LECCHI, C. The Immune Functions of $\alpha 1$ Acid Glycoprotein. **Current**

Protein & Peptide Science, v. 20, n. 6, p. 505–524, 20 maio 2019. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/171309/article>>.

CHAKHTOURA, M. T. et al. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. **Metabolism**, v. 65, n. 4, p. 574–585, abr. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049515003698>>.

CHOE, S. S. et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, 13 abr. 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00030/abstract>>.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, v. 92, p. 6–10, mar. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002604951830194X>>.

CONNELLY, M. A. et al. GlycA, a marker of acute phase glycoproteins, and the risk of incident type 2 diabetes mellitus: PREVEND study. **Clinica Chimica Acta**, v. 452, p. 10–17, jan. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898115300383>>.

CRÉMIEUX, P.-Y. et al. The Impact of Bariatric Surgery on Comorbidities and Medication Use Among Obese Patients. **Obesity Surgery**, v. 20, n. 7, p. 861–870, 4 jul. 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-010-0163-6>>.

CRESTANI, B. et al. Inducible expression of the alpha1-acid glycoprotein by rat and human type II alveolar epithelial cells. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 160, n. 9, p. 4596–605, 1 maio 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9574567>>.

CUNNINGHAM, J. L. et al. Investigation of Antidepressant Medication Usage after Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 22, n. 4, p. 530–535, 8 abr. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-011-0517-8>>.

DALBY, M. J. et al. Diet induced obesity is independent of metabolic endotoxemia and TLR4 signalling, but markedly increases hypothalamic expression of the acute phase protein, SerpinA3N. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 15648, 23 dez. 2018. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41598-018-33928-4>>.

DE PERGOLA, G. et al. Haptoglobin serum levels are independently associated with insulinemia in overweight and obese women. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 30, n. 5, p. 399–403, 27 maio 2007. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF03346317>>.

DEROSA, G. et al. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: An observational study. **Inflammation**, 2013.

DIMITRIADIS, E. et al. Alterations in Gut Hormones After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. **Annals of Surgery**, v. 257, n. 4, p. 647–654, abr. 2013.

DOOKEERAM, D. et al. Polypharmacy and potential drug–drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 39, n.

5, p. 1119–1127, 9 out. 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11096-017-0520-9>>.

DULLAART, R. P. F. et al. GlycA, a biomarker of inflammatory glycoproteins, is more closely related to the leptin/adiponectin ratio than to glucose tolerance status. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 12, p. 811–814, ago. 2015a. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912015001691>>.

DULLAART, R. P. F. et al. A pro-inflammatory glycoprotein biomarker is associated with lower bilirubin in metabolic syndrome. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 16–17, p. 1045–1047, nov. 2015b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912015002544>>.

EHLERS, M. R. Immune-modulating effects of alpha-1 antitrypsin. **Biological Chemistry**, v. 395, n. 10, p. 1187–1193, 1 out. 2014. Disponível em: <<http://www.degruyter.com/view/j/bchm.2014.395.issue-10/hsz-2014-0161/hsz-2014-0161.xml>>.

FANDIÑO-VAQUERO, R. et al. Orosomucoid secretion levels by epicardial adipose tissue as possible indicator of endothelial dysfunction in diabetes mellitus or inflammation in coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 235, n. 2, p. 281–288, ago. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002191501401171X>>.

FASSHAUER, M.; BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 36, n. 7, p. 461–470, jul. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614715000905>>.

FERNANDES, C. L.; LIGABUE-BRAUN, R.; VERLI, H. Structural glycobiology of human α 1 -acid glycoprotein and its implications for pharmacokinetics and inflammation. **Glycobiology**, v. 25, n. 10, p. 1125–1133, out. 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/glycob/article-lookup/doi/10.1093/glycob/cwv041>>.

FERRANDI, P. J. et al. Acute high-intensity interval exercise induces comparable levels of circulating cell-free DNA and Interleukin-6 in obese and normal-weight individuals. **Life Sciences**, v. 202, p. 161–166, jun. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320518301887>>.

FERRARI, M. et al. Inflammation profile in overweight/obese adolescents in Europe: an analysis in relation to iron status. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, p. 247–255, 10 fev. 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ejcn2014154>>.

FOULADI, F. et al. The Contributing Role of Bile Acids to Metabolic Improvements After Obesity and Metabolic Surgery. **Obesity Surgery**, v. 26, n. 10, p. 2492–2502, 30 out. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-016-2272-3>>.

FOURNIER, T. et al. Inducible expression and regulation of the alpha 1-acid glycoprotein gene by alveolar macrophages: prostaglandin E2 and cyclic AMP act as new positive stimuli. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 163, n. 5, p. 2883–90, 1 set. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10453035>>.

FOURNIER, T.; MEDJOUBI-N, N.; PORQUET, D. Alpha-1-acid glycoprotein. **Biochimica**

et **Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology**, v. 1482, n. 1–2, p. 157–171, out. 2000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167483800001539>>.

FRAYN, K. N. et al. Integrative physiology of human adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v. 27, n. 8, p. 875–888, 15 ago. 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/0802326>>.

FURET, J.-P. et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss: Links With Metabolic and Low-Grade Inflammation Markers. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3049–3057, dez. 2010.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 6, p. 448–454, 11 fev. 1999. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199902113400607>>.

GADDE, K. M. et al. Obesity. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 1, p. 69–84, jan. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717415841>>.

GEHRER, S. et al. Fewer Nutrient Deficiencies After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) than After Laparoscopic Roux-Y-Gastric Bypass (LRYGB)—a Prospective Study. **Obesity Surgery**, v. 20, n. 4, p. 447–453, 26 abr. 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-009-0068-4>>.

GENDLER, S. J. et al. Synthesis of alpha 1-antichymotrypsin and alpha 1-acid glycoprotein by human breast epithelial cells. **Cancer research**, v. 42, n. 11, p. 4567–73, nov. 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6290040>>.

GHOBADI, C. et al. Application of a Systems Approach to the Bottom-Up Assessment of Pharmacokinetics in Obese Patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 12, p. 809–822, dez. 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/11594420-000000000-00000>>.

GOLDNER, W. S. et al. Finding the optimal dose of vitamin d following roux-en-y gastric bypass: A prospective, randomized pilot clinical trial. **Obesity Surgery**, 2009.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 17034, 21 dez. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrdp201734>>.

GORDON, S. et al. Rosuvastatin Alters the Proteome of High Density Lipoproteins: Generation of alpha-1-antitrypsin Enriched Particles with Anti-inflammatory Properties*. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 14, n. 12, p. 3247–3257, dez. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153594762032836X>>.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. **Annual Review of Immunology**, v. 29, n. 1, p. 415–445, 23 abr. 2011. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>>.

GRUPPEN, E. G. et al. A novel protein glycan biomarker and LCAT activity in metabolic syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 45, n. 8, p. 850–859, ago. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/eci.12481>>.

- GUTHRIE, B. et al. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. **BMJ**, v. 345, n. oct04 1, p. e6341–e6341, 11 out. 2012. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.e6341>>.
- GUTHRIE, B. et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 74, 7 dez. 2015. Disponível em: <<http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0322-7>>.
- HAN, J. M.; LEVINGS, M. K. Immune Regulation in Obesity-Associated Adipose Inflammation. **The Journal of Immunology**, 2013.
- HAN, M. S. et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 2020.
- HANLEY, M. J.; ABERNETHY, D. R.; GREENBLATT, D. J. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 49, n. 2, p. 71–87, fev. 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/11318100-000000000-00000>>.
- HANLON, P. et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. **BMJ Open**, v. 8, n. 1, p. e018404, 14 jan. 2018. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-018404>>.
- HANUSCH-ENSERER, U. et al. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. **International Journal of Obesity**, v. 27, n. 3, p. 355–361, 10 mar. 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/0802240>>.
- HARLEY, J. et al. Orosomucoid influences the response to antidepressants in major depressive disorder. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 531–535, 24 abr. 2010. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881109105101>>.
- HAYDEN, M. J. et al. Characterization of the Improvement in Depressive Symptoms Following Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 21, n. 3, p. 328–335, 18 mar. 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-010-0215-y>>.
- HO, Y.-C.; SRINIVASAN, R. S. Lymphatic Vasculature in Energy Homeostasis and Obesity. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 22 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00003/full>>.
- HOTAMISLIGIL, G. S. **Inflammation and metabolic disorders** *Nature*, 2006. .
- HUANG, J. X. et al. Molecular Characterization of Lipopolysaccharide Binding to Human α -1-Acid Glycoprotein. **Journal of Lipids**, v. 2012, p. 1–15, 2012. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/jl/2012/475153/>>.
- HUBER, R.; CARRELL, R. W. Implications of the three-dimensional structure of α -1-antitrypsin for structure and function of serpins. **Biochemistry**, v. 28, n. 23, p. 8951–8966, 14 nov. 1989. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi00449a001>>.
- ILLÁN-GÓMEZ, F. et al. Obesity and inflammation: Change in adiponectin, C-reactive

protein, tumour necrosis factor- α and interleukin-6 after bariatric surgery. **Obesity Surgery**, 2012.

JAIN, R. et al. Implications of Obesity for Drug Therapy: Limitations and Challenges. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 1, p. 77–89, 1 jul. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2011.104>>.

JANCIAUSKIENE, S. et al. The Multifaceted Effects of Alpha1-Antitrypsin on Neutrophil Functions. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 17 abr. 2018. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00341/full>>.

JANCIAUSKIENE, S. M. et al. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 8, p. 1129–1139, ago. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611111000515>>.

JANCIAUSKIENE, S. M.; NITA, I. M.; STEVENS, T. α 1 -Antitrypsin, Old Dog, New Tricks. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 12, p. 8573–8582, 23 mar. 2007. Disponível em: <<http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M607976200>>.

JANCIAUSKIENE, S.; WELTE, T.; MAHADEV, R. Acute Phase Proteins: Structure and Function Relationship. In: **Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins**. [s.l.] InTech, 2011.

JIALAL, I.; KAUR, H.; DEVARAJ, S. Toll-like Receptor Status in Obesity and Metabolic Syndrome: A Translational Perspective. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 1, p. 39–48, jan. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-3092>>.

JO, M. et al. Astrocytic Orosomucoid-2 Modulates Microglial Activation and Neuroinflammation. **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 11, p. 2878–2894, 15 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.2534-16.2017>>.

JOVIC, D.; MARINKOVIC, J.; VUKOVIC, D. Association between body mass index and prevalence of multimorbidity: a cross-sectional study. **Public Health**, v. 139, p. 103–111, out. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033350616300762>>.

KALARCHIAN, M. A. et al. Psychiatric Disorders Among Bariatric Surgery Candidates: Relationship to Obesity and Functional Health Status. **American Journal of Psychiatry**, v. 164, n. 2, p. 328–334, fev. 2007. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.2007.164.2.328>>.

KALIS, M. et al. α 1-antitrypsin enhances insulin secretion and prevents cytokine-mediated apoptosis in pancreatic β -cells. **Islets**, v. 2, n. 3, p. 185–189, 27 maio 2010. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/isl.2.3.11654>>.

KATSUKI, A. et al. Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 1998.

KERN, L. et al. Obesity-Induced TNF α and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation—Driven Liver and Colorectal Cancers. **Cancers**, v. 11, n. 1, p. 24,

27 dez. 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/1/24>>.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, jun. 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2004-0395>>.

KHODABANDEHLOO, H. et al. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. **Translational Research**, v. 167, n. 1, p. 228–256, jan. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524415002972>>.

KIM, C. S. et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. **International Journal of Obesity**, 2006.

KLEINER, G. et al. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 1–6, 2013. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/434010/>>.

KOMORI, H. et al. α 1 -Acid Glycoprotein Up-regulates CD163 via TLR4/CD14 Protein Pathway. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 36, p. 30688–30700, 31 ago. 2012. Disponível em: <<http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M112.353771>>.

KRZIZEK, E.-C. et al. Prevalence of Micronutrient Deficiency in Patients with Morbid Obesity Before Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 28, n. 3, p. 643–648, 28 mar. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-017-2902-4>>.

KUSMINSKI, C. M.; BICKEL, P. E.; SCHERER, P. E. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 9, p. 639–660, 3 set. 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrd.2016.75>>.

LACLAUSTRA, M.; CORELLA, D.; ORDOVAS, J. M. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 17, n. 2, p. 125–139, fev. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475306002316>>.

LAGE, R. et al. Differential behaviour of epicardial adipose tissue-secretomes with high and low orosomucoid levels from patients with cardiovascular disease in H9C2 cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 416, p. 77–87, nov. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720715300654>>.

LE ROUX, C. W.; HENEGHAN, H. M. Bariatric Surgery for Obesity. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 1, p. 165–182, jan. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712517301359>>.

LECCHI, C. et al. Bovine alpha-1 acid glycoprotein can reduce the chemotaxis of bovine monocytes and modulate CD18 expression. **Veterinary Research**, v. 39, n. 5, p. 50, 26 set. 2008. Disponível em: <<http://www.vetres.org/10.1051/vetres:2008027>>.

LEE, Y. S. et al. Adipocytokine Orosomucoid Integrates Inflammatory and Metabolic Signals to Preserve Energy Homeostasis by Resolving Immoderate Inflammation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 29, p. 22174–22185, 16 jul. 2010. Disponível em:

<<http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M109.085464>>.

LEFRANC, C. et al. Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor. **Journal of Endocrinology**, v. 238, n. 3, p. R143–R159, set. 2018. Disponível em: <<https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/238/3/JOE-18-0163.xml>>.

LI, J.-F. et al. Comparison of the Long-term Results of Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity. **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, v. 24, n. 1, p. 1–11, fev. 2014. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00129689-201402000-00001>>.

LIASKOS, C. et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Is More Effective than Sleeve Gastrectomy in Improving Postprandial Glycaemia and Lipaemia in Non-diabetic Morbidly Obese Patients: a Short-term Follow-up Analysis. **Obesity Surgery**, v. 28, n. 12, p. 3997–4005, dez. 2018.

LIGRESTI, G. et al. The Acute Phase Reactant Orosomucoid-1 Is a Bimodal Regulator of Angiogenesis with Time- and Context-Dependent Inhibitory and Stimulatory Properties. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, p. e41387, 14 ago. 2012. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0041387>>.

LIN, C.-F.; WANG, C.-Y.; BAI, C.-H. Polypharmacy, Aging and Potential Drug-Drug Interactions in Outpatients in Taiwan. **Drugs & Aging**, v. 28, n. 3, p. 219–225, mar. 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/11586870-000000000-00000>>.

LIN, E. et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. **Obesity**, 2011.

LINDEGAARD, K. K. et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2 diabetes. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, 2015.

LORENZO, C. et al. Novel Protein Glycan–Derived Markers of Systemic Inflammation and C-Reactive Protein in Relation to Glycemia, Insulin Resistance, and Insulin Secretion. **Diabetes Care**, v. 40, n. 3, p. 375–382, mar. 2017. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc16-1569>>.

LUO, L.; LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. **Journal of Endocrinology**, v. 231, n. 3, p. R77–R99, dez. 2016. Disponível em: <<https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/231/3/R77.xml>>.

LUO, Z. et al. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 71, n. 2, p. 329–340, 25 jun. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s13105-015-0389-9>>.

LUPOLI, R. et al. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. **World Journal of Diabetes**, v. 8, n. 11, p. 464, 2017. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v8/i11/464.htm>>.

MAACHI, M. et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. **International Journal of Obesity**, v. 28, n. 8, p. 993–997, 22 ago. 2004. Disponível em:

<<http://www.nature.com/articles/0802718>>.

MACIEJEWSKI, M. L. et al. Discontinuation of diabetes and lipid-lowering medications after bariatric surgery at Veterans Affairs medical centers. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 6, n. 6, p. 601–607, nov. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728910005964>>.

MACIEJEWSKI, M. L. et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. **JAMA Surgery**, 2016.

MAHAWAR, K. K. et al. Patient Perspectives on Adherence with Micronutrient Supplementation After Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 29, n. 5, p. 1551–1556, 16 maio 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-019-03711-z>>.

MAILLARD, M. P. et al. Does protein binding modulate the effect of angiotensin II receptor antagonists? **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 2, n. 1_suppl, p. S54–S58, 25 mar. 2001. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/14703203010020010901>>.

MANMADHAN, A. et al. Elevated GlycA in severe obesity is normalized by bariatric surgery. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 1, p. 178–182, jan. 2019. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/dom.13481>>.

MANSUY-AUBERT, V. et al. Imbalance between Neutrophil Elastase and its Inhibitor α 1-Antitrypsin in Obesity Alters Insulin Sensitivity, Inflammation, and Energy Expenditure. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 4, p. 534–548, abr. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413113001083>>.

MAUER, J.; DENSON, J. L.; BRÜNING, J. C. **Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer** *Trends in Immunology*, 2015. .

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 314, n. 1, p. 1–16, 15 jan. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720709003992>>.

MCGARRAH, R. W. et al. A Novel Protein Glycan–Derived Inflammation Biomarker Independently Predicts Cardiovascular Disease and Modifies the Association of HDL Subclasses with Mortality. **Clinical Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 288–296, 1 jan. 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/clinchem/article/63/1/288/5612814>>.

MCLACHLAN, L. A.; CHAAR, B. B.; UM, I. S. Pharmacokinetic changes post–bariatric surgery: A scoping review. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 5, maio 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12988>>.

MECHANICK, J. I. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by american association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society fo. **Obesity**, v. 21, n. S1, p. S1–S27, mar. 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20461>>.

MECHANICK, J. I. et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition,

Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, **Endocrine Practice**, v. 25, p. 1–75, dez. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20428022>>.

MESSIAH, S. E. et al. Application and effectiveness of eHealth strategies for metabolic and bariatric surgery patients: A systematic review. **DIGITAL HEALTH**, v. 6, p. 205520761989898, 7 jan. 2020. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055207619898987>>.

MINGRONE, G.; BORNSTEIN, S.; LE ROUX, C. W. Optimisation of follow-up after metabolic surgery. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 6, p. 487–499, jun. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858717304345>>.

MIREA, A.-M. et al. Increased proteinase 3 and neutrophil elastase plasma concentrations are associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes. **Molecular Medicine**, v. 25, n. 1, p. 16, 2 dez. 2019. Disponível em: <<https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10020-019-0084-3>>.

MOHAPATRA, S.; GANGADHARAN, K.; PITCHUMONI, C. S. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 2, p. 100866, fev. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011502919300884>>.

MOORE, K. T. Special Populations: Profiling the Effect of Obesity on Drug Disposition and Pharmacodynamics. In: HOCK F., G. M. (Ed.). **Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology**. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 723–747.

MULLA, C. M.; MIDDELBEEK, R. J. W.; PATTI, M.-E. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1411, n. 1, p. 53–64, jan. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.13409>>.

NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. **Journal of Cardiology**, v. 63, n. 4, p. 250–259, abr. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0914508713003559>>.

NAKAMURA, T. et al. α 1-Acid glycoprotein expression in human leukocytes: Possible correlation between α 1-acid glycoprotein and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. **Inflammation**, v. 17, n. 1, p. 33–45, fev. 1993. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00916390>>.

NEFF, K. J. H.; LE ROUX, C. W. Bariatric surgery: a best practice article. **Journal of Clinical Pathology**, v. 66, n. 2, p. 90–98, fev. 2013. Disponível em: <<http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2012-200798>>.

NGUYEN, N. T.; VARELA, J. E. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 160–169, 30 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrgastro.2016.170>>.

O’KANE, M. et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for

patients undergoing bariatric surgery—2020 update. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 11, 2 nov. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13087>>.

O'ROURKE, R. W. et al. Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN- γ knockout mice. **Metabolism**, v. 61, n. 8, p. 1152–1161, ago. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049512000467>>.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Incidence and Predictors of Adverse Drug Reactions Caused by Drug-Drug Interactions in Elderly Outpatients: A Prospective Cohort Study. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 2, p. 332, 1 maio 2012. Disponível em: <<https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/17049>>.

OLSON, M. L. et al. Decreased GlycA after lifestyle intervention among obese, prediabetic adolescent Latinos. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 13, n. 1, p. 186–193, jan. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287418304094>>.

OTVOS, J. D. et al. GlycA: A Composite Nuclear Magnetic Resonance Biomarker of Systemic Inflammation. **Clinical Chemistry**, v. 61, n. 5, p. 714–723, 1 maio 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/clinchem/article/61/5/714/5611398>>.

P. L. MORSELLI, G. BIANCHETTI, J. F. HENRY, R. A. B. **Clinical Pharmacology in Psychiatry**. London: Palgrave Macmillan UK, 1981.

PANTALONE, K. M. et al. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system. **BMJ Open**, v. 7, n. 11, p. e017583, 16 nov. 2017. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-017583>>.

PARK, J. S. et al. Visceral adiposity and leptin are independently associated with C-reactive protein in Korean type 2 diabetic patients. **Acta Diabetologica**, v. 47, n. 2, p. 113–118, 5 jun. 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00592-009-0125-4>>.

PARROTT, J. et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 5, p. 727–741, maio 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728916308826>>.

PERRY, C. D. et al. Survival and Changes in Comorbidities After Bariatric Surgery. **Annals of Surgery**, v. 247, n. 1, p. 21–27, jan. 2008. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00000658-200801000-00005>>.

PETASNE NIJAMKIN, M. et al. Comprehensive Behavioral-Motivational Nutrition Education Improves Depressive Symptoms Following Bariatric Surgery: A Randomized, Controlled Trial of Obese Hispanic Americans. **Journal of Nutrition Education and Behavior**, v. 45, n. 6, p. 620–626, nov. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499404613004715>>.

POIRIER, J. M. et al. Comparison of Propranolol and Sotalol Pharmacokinetics in Obese Subjects. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 42, n. 5, p. 344–348, maio 1990. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-7158.1990.tb05423.x>>.

POLAND, D. C. W. et al. High level of α 1-acid glycoprotein in human seminal plasma is associated with high branching and expression of Lewisia groups on its glycans: Supporting evidence for a prostatic origin. **The Prostate**, v. 52, n. 1, p. 34–42, 15 jun. 2002. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pros.10085>>.

POLYZOS, S. A.; KOUNTOURAS, J.; MANTZOROS, C. S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. **Metabolism**, v. 92, p. 82–97, mar. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049518302531>>.

POPKO, K. et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. **European Journal of Medical Research**, 2010.

POTT, G. B. et al. α -1-Antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 85, n. 5, p. 886–895, maio 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1189/jlb.0208145>>.

PUZZIFERRI, N. et al. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery. **JAMA**, v. 312, n. 9, p. 934, 3 set. 2014. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.10706>>.

QI, Q. et al. Comparing measures of overall and central obesity in relation to cardiometabolic risk factors among US Hispanic/Latino adults. **Obesity**, v. 23, n. 9, p. 1920–1928, set. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/oby.21176>>.

RAO, S. R. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. **Inflammation Research**, v. 61, n. 8, p. 789–807, 16 ago. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00011-012-0473-3>>.

REILLY, S. M.; SALTIEL, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 11, p. 633–643, 11 nov. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrendo.2017.90>>.

RITCHIE, S. C. et al. The Biomarker GlycA Is Associated with Chronic Inflammation and Predicts Long-Term Risk of Severe Infection. **Cell Systems**, v. 1, n. 4, p. 293–301, out. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405471215001453>>.

RITCHIE, S. C. et al. Elevated serum alpha-1 antitrypsin is a major component of GlycA-associated risk for future morbidity and mortality. **PLOS ONE**, v. 14, n. 10, p. e0223692, 23 out. 2019. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0223692>>.

ROBERTS, J. A.; PEA, F.; LIPMAN, J. The Clinical Relevance of Plasma Protein Binding Changes. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 52, n. 1, p. 1–8, 13 jan. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s40262-012-0018-5>>.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H. et al. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, p. 1–11, 2013. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ije/2013/678159/>>.

RODRÍGUEZ, A. et al. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 309, n. 8, p. E691–E714, 15 out. 2015. Disponível em:

<<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00297.2015>>.

ROMERO-CORRAL, A. et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, v. 5, n. 7, p. 418–425, 22 jul. 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ncpcardio1218>>.

ROYTBLAT, L. et al. Raised Interleukin-6 Levels in Obese Patients. **Obesity Research**, v. 8, n. 9, p. 673–675, dez. 2000. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2000.86>>.

RUIZ-OJEDA, F. J. et al. Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome. In: **Obesity**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 1–15.

SAIF, T. et al. Evaluation of nutrient status after laparoscopic sleeve gastrectomy 1, 3, and 5 years after surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 8, n. 5, p. 542–547, set. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728912000251>>.

SAMAAN, M. C. **The macrophage at the intersection of immunity and metabolism in obesity** *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2011. .

SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D. J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 12, p. 7265–7270, 10 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1133870100>>.

SBCBM. **Cirurgia Bariátrica – Técnicas Cirúrgicas**. Disponível em: <<https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SBEM. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH)D. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**, p. 8, 2018.

SCHAUER, P. R. et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 17, p. 1567–1576, 26 abr. 2012. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200225>>.

SCHAUER, P. R. et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 7, p. 641–651, 16 fev. 2017. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1600869>>.

SCHIAVON, C. A. et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension. **Circulation**, v. 137, n. 11, p. 1132–1142, 13 mar. 2018. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130>>.

SCHMID, K. PREPARATION AND PROPERTIES OF AN ACID GLYCOPROTEIN PREPARED FROM HUMAN PLASMA. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n. 6, p. 2816–2816, jun. 1950. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01162a553>>.

SETOH, K. et al. Three missense variants of metabolic syndrome-related genes are associated with alpha-1 antitrypsin levels. **Nature Communications**, v. 6, n. 1, p. 7754, 15 nov. 2015.

Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ncomms8754>>.

SHANKAR, P.; BOYLAN, M.; SRIRAM, K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. **Nutrition**, v. 26, n. 11–12, p. 1031–1037, nov. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089990070900505X>>.

SHEN, Q. et al. Stereoselective binding of chiral drugs to plasma proteins. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 34, n. 8, p. 998–1006, 15 ago. 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/aps201378>>.

SINHA, N. et al. Increased PTH and 1.25(OH) 2 D Levels Associated With Increased Markers of Bone Turnover Following Bariatric Surgery. **Obesity**, v. 19, n. 12, p. 2388–2393, dez. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2011.133>>.

SJÖSTRÖM, L. et al. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. **JAMA**, v. 307, n. 1, p. 56, 4 jan. 2012. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.1914>>.

SLATER, N. et al. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). **BMJ Open**, v. 8, n. 3, p. e020270, mar. 2018. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-020270>>.

SMITH, S. A.; WATERS, N. J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Drugs Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein. **Pharmaceutical Research**, v. 36, n. 2, p. 30, 28 fev. 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11095-018-2551-x>>.

SONG, L. et al. Overexpression of alpha-1 antitrypsin in mesenchymal stromal cell <sc>s</sc> improves their intrinsic biological properties and therapeutic effects in nonobese diabetic mice. **STEM CELLS Translational Medicine**, p. sctm.20-0122, 18 set. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sctm.20-0122>>.

SÖRENSON, J. et al. Human endothelial cells produce orosomucoid, an important component of the capillary barrier. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 276, n. 2, p. H530–H534, 1 fev. 1999. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1999.276.2.H530>>.

SPILLER, F. et al. 1-Acid Glycoprotein Decreases Neutrophil Migration and Increases Susceptibility to Sepsis in Diabetic Mice. **Diabetes**, v. 61, n. 6, p. 1584–1591, 1 jun. 2012. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db11-0825>>.

STANAWAY, J. D. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923–1994, nov. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322256>>.

STOCKLEY, R. A. Alpha1-antitrypsin Review. **Clinics in Chest Medicine**, v. 35, n. 1, p. 39–50, mar. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523113001433>>.

SUBRAMANIAM, D. et al. TNF- α -induced self expression in human lung endothelial cells is inhibited by native and oxidized α 1-antitrypsin. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 40, n. 2, p. 258–271, 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272507002555>>.

SUKUMAR, D. et al. The high serum monocyte chemoattractant protein-1 in obesity is influenced by high parathyroid hormone and not adiposity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 2011.

SUN, Y. et al. The Acute-Phase Protein Orosomucoid Regulates Food Intake and Energy Homeostasis via Leptin Receptor Signaling Pathway. **Diabetes**, v. 65, n. 6, p. 1630–1641, jun. 2016. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/db15-1193>>.

SWARBRICK, M. M. et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Diabetologia**, v. 51, n. 10, p. 1901–1911, out. 2008.

ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA, R. et al. Assessment of α 1-antitrypsin and α 2-macroglobulin levels in obese patients. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 118, n. 12, p. 713–718, 1 dez. 2008. Disponível em: <<http://pamw.pl/en/node/536>>.

SWINBURN, B. A. et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. **The Lancet**, v. 393, n. 10173, p. 791–846, fev. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618328228>>.

TACK, J.; DELOOSE, E. Complications of bariatric surgery: Dumping syndrome, reflux and vitamin deficiencies. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, n. 4, p. 741–749, ago. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691814000882>>.

THEILGAARD-MÖNCH, K. et al. Highly glycosylated α 1-acid glycoprotein is synthesized in myelocytes, stored in secondary granules, and released by activated neutrophils. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 78, n. 2, p. 462–470, ago. 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1189/jlb.0105042>>.

TIZAZU, A. M. et al. Metformin Monotherapy Downregulates Diabetes-Associated Inflammatory Status and Impacts on Mortality. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 21 maio 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.00572/full>>.

UNAMUNO, X. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 48, n. 9, p. e12997, set. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/eci.12997>>.

VIANA, E. C. et al. Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: the Same Impact on IL-6 and TNF- α . Prospective Clinical Trial. **Obesity Surgery**, v. 23, n. 8, p. 1252–1261, ago. 2013.

WEISBERG, S. P. et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 1, p. 115–124, 4 jan. 2006. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/24335>>.

WENSVEEN, F. M. et al. **The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced**

adipose tissue inflammation *European Journal of Immunology*, 2015. .

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organization technical report series**, v. 894, p. 1–253, 2000. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>.

WHO. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. [s.l.] World Health Organization, 2014. . Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf;jsessionid=1388B76926F7EA3403632E0ABAE85DEC?sequence=1>.

WHO. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 4 set. 2020a.

WHO. **Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY)**. Disponível em: <https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/>. Acesso em: 1 set. 2020b.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021**. 24. ed. [s.l.: s.n.]

WOELNERHANSEN, B. et al. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy—a prospective randomized trial. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 7, n. 5, p. 561–568, set. 2011.

WÜRTZ, P. et al. Metabolic Signatures of Adiposity in Young Adults: Mendelian Randomization Analysis and Effects of Weight Change. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 12, p. e1001765, 9 dez. 2014. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001765>>.

YADAV, R. et al. Effect of Roux-en-Y Bariatric Surgery on Lipoproteins, Insulin Resistance, and Systemic and Vascular Inflammation in Obesity and Diabetes. **Frontiers in Immunology**, v. 8, 15 nov. 2017. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01512/full>>.

YANG, R.-Z. et al. Acute-Phase Serum Amyloid A: An Inflammatory Adipokine and Potential Link between Obesity and Its Metabolic Complications. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 6, p. e287, 6 jun. 2006. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0030287>>.

YSKA, J. P. et al. Influence of Bariatric Surgery on the Use and Pharmacokinetics of Some Major Drug Classes. **Obesity Surgery**, v. 23, n. 6, p. 819–825, 22 jun. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11695-013-0882-6>>.

YSKA, J. P. et al. Influence of bariatric surgery on the use of medication. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 2016.

YUAN, W. et al. Modulation of the blood–brain barrier permeability by plasma glycoprotein orosomucoid. **Microvascular Research**, v. 80, n. 1, p. 148–157, jul. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026286210000567>>.

ZATTERALE, F. et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin

Resistance and Type 2 Diabetes. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 29 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.01607/full>>.

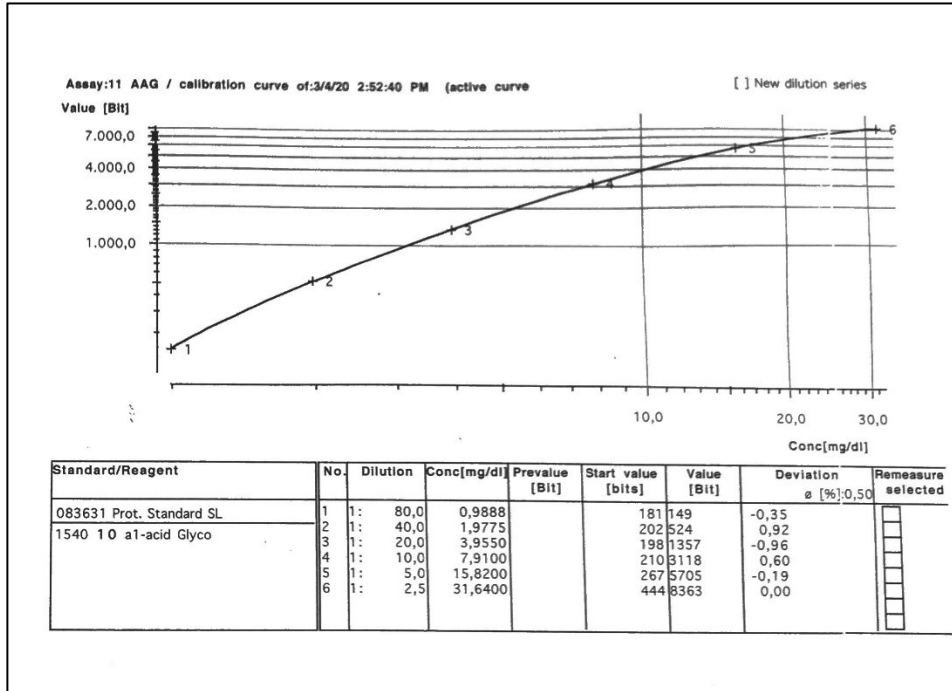
ZHANG, S.; MARK, K. S. α 1-Acid glycoprotein induced effects in rat brain microvessel endothelial cells. **Microvascular Research**, v. 84, n. 2, p. 161–168, set. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026286212000921>>.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, dez. 1994. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/372425a0>>.

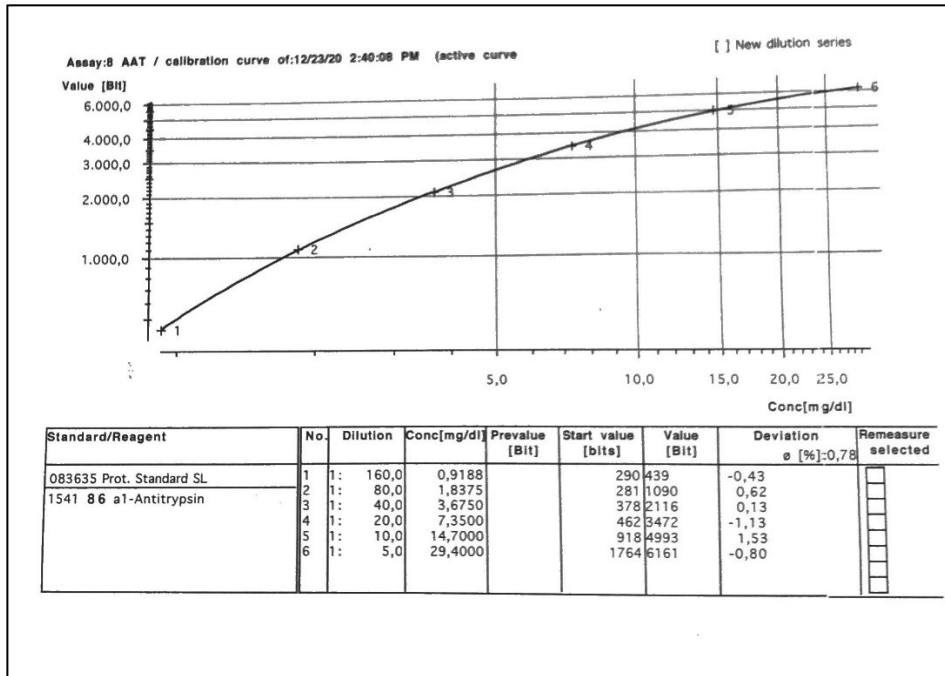
ZWICK, R. K. et al. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 1, p. 68–83, jan. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155041311730712X>>.

APÊNDICE A – Curvas de calibração das proteínas de fase aguda

AGP

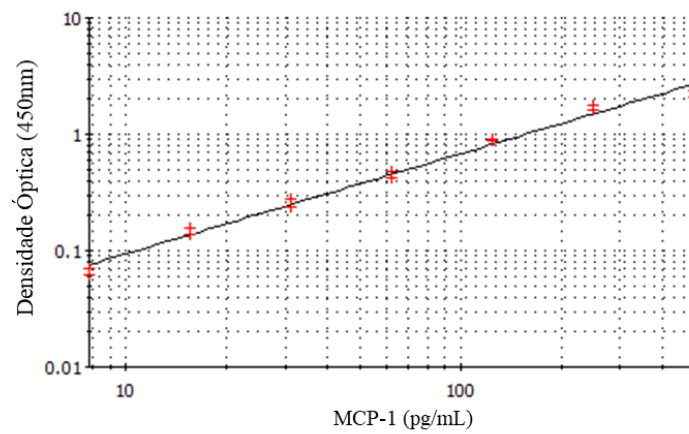
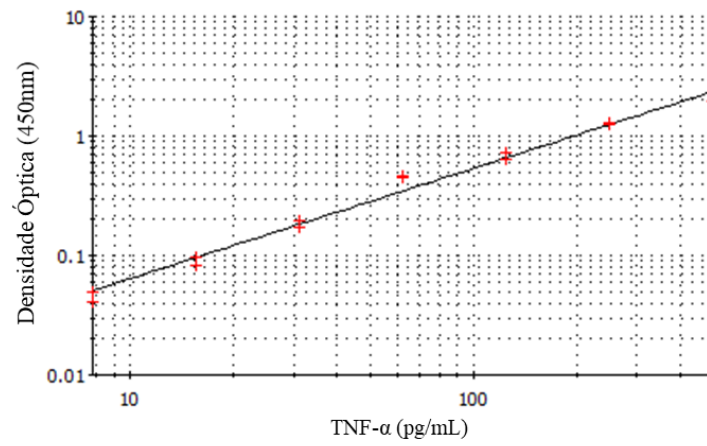
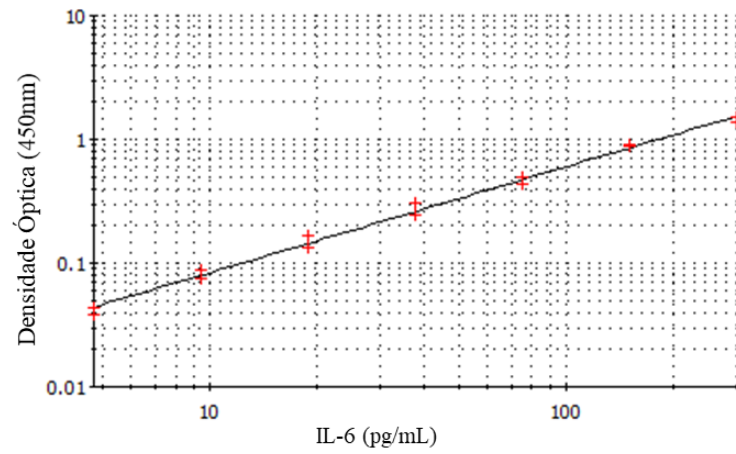


AAT



Fonte: Siemens, 2020.

APÊNDICE B – Curvas de calibração das citocinas



Fonte: Elaboradas pela autora deste trabalho.

ANEXO A – 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 2 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. Com quem devo entrar em contato se necessitar de mais informações? Este estudo está sendo realizado no HU/UFSC, situado no bairro Trindade, município de Florianópolis - SC. A pesquisadora principal é farmacêutica e professora do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os principais investigadores são as Professoras Fabíola Monteiro e Liliete Souza, que podem ser encontrados no Departamento de Análises Clínicas do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, pelos telefones (48) 3721-9712 e 9911-4480, ou através do email: fabiola.monteiro@ufsc.br.

Ainda, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC encontra-se Biblioteca Universitária Central - Setor de Periódicos (térreo), Pró-Reitoria de Pesquisa, Campus Universitário, Trindade, ou pelo contato telefônico (48) 3721-9206, ou e-mail cep.propesq@contato.ufsc.br.

Segue os termos da declaração para poder participar do estudo:

Eu, _____ confirmo que: Recebi informações sobre o estudo acima, além disso, li e entendi todas as informações fornecidas sobre minha participação nesta pesquisa. Tive a oportunidade de discutí-las e fazer perguntas. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente e eu voluntariamente concordo em participar deste estudo. Estou ciente de que doarei uma amostra de sangue, a qual será destinada para a pesquisa. Entendo que receberei uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Concordo em participar deste estudo.

Paciente ou representante legal

Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo. _

Fabíola Branco Filippin Monteiro

Data

Responsável pelo estudo

CPF 027.645.219-44

ANEXO B – Questionário aplicado ao grupo de pacientes com obesidade

QUESTIONÁRIO PRÉ-OPERATÓRIO

Data da entrevista:

Entrevistador(a):

Identificação, hábitos e fatores socioeconômicos:

- 1) Nome Completo:
- 2) Número do prontuário:
- 3) Idade: Data de nascimento:
- 4) sexo: (M) (F)
- 5) Estado Civil: () Casado ou União Estável () Solteiro () Divorciado () Viúvo
- 6) Peso atual: Altura: IMC:
Mudança de peso no último ano:

- 7) Com que idade iniciou desenvolveu obesidade/sobrepeso?

- 8) O (A) Sr.(a) já teve histórico de obesidade e/ou sobrepeso na infância e/ou adolescência? ()
SIM () NÃO
- 9) Já fez cirurgia bariátrica? () NÃO () SIM, há quanto tempo:

- 10) Histórico doenças crônicas:
() Hipertensão () Problemas cardíacos () Câncer, localização do tumor: (_____)
Dislipidemia () Diabetes tipo 2 () Apneia do sono
() Outra doença crônica, Qual(is):

- 11) Histórico familiar: algum familiar apresentou alguma das doenças citadas na questão anterior?

- 12) Horário que costuma dormir e acordar:
Horário que dorme: _____ Horário que acorda: _____
- 13) Frequência intestinal: () 1x ao dia () a cada 2-3 dias () constipado, que frequência:

- 14) Sofre de insônia:

a. SIM, acorda quantas vezes na noite: _____ que horário (s): _____

b. NÃO

15) Fatores socioeconômicos:

a. Grau de escolaridade

- i. Ensino fundamental incompleto ou completo ii. Ensino médio incompleto ou completo iii. Ensino superior incompleto ou mais escolaridade

16) Tabagismo:

Não-tabagista Tabagista — quantos cigarros/dia: . Ex-tabagista

17) Abuso de bebida alcoólica

a. NÃO, Abstêmio

b. SIM, bebe menos de 3 doses semanais de destilados ou 3 garrafas de fermentados

c. SIM, com abuso de bebida alcoólica

i. de 3 a 7 doses semanais de destilados ou 7 garrafas de fermentados ii.

Acima de 7 doses semanais de destilados ou 7 garrafas de fermentados 18) Uso de suplementação dietética e de micronutrientes (polivitamínico):

19) Está seguindo as orientações nutricionais? SIM NÃO

20) Hábitos alimentares: Dentre os alimentos a seguir, o quanto você gosta? "pouco (P)", "moderado (MD)" e "muito (MT)"

Doces, bolos, chocolates Massas, pães, pizza Refrigerantes, sucos adoçados

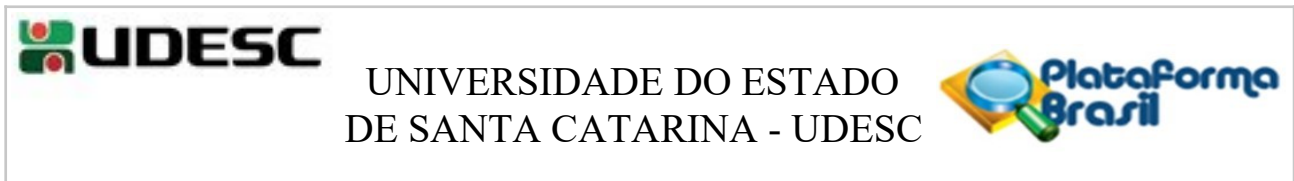
21) Alguma medicação de uso não diário/habitual utilizada entre os dias de ontem e hoje? (ex.: anti-inflamatórios, calmantes...)

22) Realiza atividade física: SIM NÃO

• Frequência da atividade física: _____

• Tipo de atividade física: _____

ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética (CEPSH)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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

Pesquisador: Fabiola Branco Filippin Monteiro **Área Temática:**

Versão: 5

CAAE: 24279013.7.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.907.152

Apresentação do Projeto:

Solicitação de Emenda 2 assim justificado pela pesquisadora: "A emenda solicitada anteriormente tinha como objetivo o aumento do prazo de execução. Entretanto, agência de fomento atrasou o pagamento referente aos custos do projeto, o que inviabilizou qualquer recrutamento e coleta de amostras no ano de

2017. Conforme documento, a liberação do

recurso se deu em 06/11/2017, atrasando todo o cronograma de execução. Esta emenda tem o mesmo objetivo da anterior, entretanto os indivíduos serão recrutados conforme novo cronograma. Os 120 pacientes propostos anteriormente ainda não foram recrutados em sua totalidade. A coordenadora do projeto solicita a prorrogação do projeto em mais dois anos. Ainda, há fortes evidências de que a atividade da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) está envolvida no processo de hipertrofia do tecido adiposo. Portanto, os próximos indivíduos a serem recrutados, a atividade desta enzima será determinada. Entretanto, os objetivos, a metodologia e o desenho experimental do projeto não será alterado. Houve alteração na equipe de trabalho, com a inclusão de uma doutoranda e uma mestranda."

Pesquisadora responsável: dra. Fabiola Branco Filippin Monteiro.

Equipe de pesquisa: CAROLINA DUMKE DE SIQUEIRA e CSELE VAND SAND

Protocolo original com Parecer Consubstanciado aprovação nº 701.185 emitido em 27 de Junho

Endereço: Av. Madre Benvenutta, 2007

Bairro: Itacorubi

CEP: 88.035-001

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3664-8084

Fax: (48)3664-8084

E-mail: cepsh.udesc@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.907.152

de 2014.

Protocolo com Parecer Consubstanciado da EI aprovado sob nº 1.468.031 emitido em 29 de Março de 2016.

Metodologia Proposta no projeto básico postado em 03/09/2018:

"Casuística: Os pacientes selecionados pela equipe multidisciplinar do HU-UFSC para a cirurgia bariátrica serão convidados a participar do estudo e assinar Consentimento Livre e Esclarecido. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética de Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina. Será estimado um número total de 80 pacientes com obesidade grau III ou obesidade mórbida que comporão o grupo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e 40 indivíduos saudáveis (para determinação das concentrações séricas dos analitos na ausência da obesidade). Os paciente serão convidados a participar do estudo 1 mês antes do procedimento cirúrgico e 1, 3 e 6 meses pós-intervenção. A seleção dos pacientes se dará de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão: Grupo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica Critérios de inclusão: pacientes entre 18 e 69 anos que forem submetidos à cirurgia bariátrica do tipo ByPass gástrico em Y de Roux no HU-UFSC. A seleção para intervenção cirúrgica será realizada por equipe multidisciplinar de acordo com os critérios estabelecidos na Portaria nº424 de 19 de março de 2013. Critérios de exclusão: pacientes fumantes; pacientes com doenças infecciosas. Grupo de indivíduos saudáveis: Critérios de inclusão: indivíduos saudáveis entre 18 e 69 anos, com IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m². Critérios de exclusão: indivíduos fumantes. 2 Acompanhamento préoperatório (aproximadamente 1 mês antes da cirurgia) Em consulta ambulatorial pré-operatória serão registrados em formulários próprios os dados de identificação, a situação sócio econômica, o exame clínico e físico e o levantamento do uso de fármacos. A coleta de sangue periférico será realizada e as amostras serão armazenadas adequadamente até o momento das análises. 3

Acompanhamento pós-operatório (1, 3 e 6 meses após cirurgia bariátrica) Novamente, em consulta ambulatorial, serão registrados em formulários próprios os dados de identificação, a situação sócio econômica, o exame clínico e físico e o levantamento do uso de fármacos. A coleta de sangue periférico será realizada e as amostras serão

Endereço:	Av. Madre Benvenutta, 2007		
Bairro:	Itacorubi	CEP:	88.035-001
UF:	SC	Município:	FLORIANOPOLIS
Telefone:	(48)3664-8084	Fax:	(48)3664-8084
		E-mail:	cepsh.udesc@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.907.152

armazenadas adequadamente até o momento das análises. As amostras de fezes serão coletadas, com agendamento prévio, para análise da microbiota. As amostras serão analisadas imediatamente. 4 Determinação sorológica dos marcadores inflamatórios As determinações sorológicas (Tabela 1) serão realizadas por meio de kits diagnósticos de acordo com as instruções do fabricante respeitando os controles de qualidade internos. As análises serão realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC. As determinações das citocinas e adipocinas serão realizadas por kits diagnósticos de acordo com as instruções de cada fabricante. Os ensaios do tipo colorimétrico de ponto final, cinética de dois pontos e ELISA serão realizados no Laboratório de pesquisa do Departamento de Análises Clínicas do CCS/UFSC. Os demais ensaios (quimiluminescência e nefelometria) serão realizados em equipamentos do Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC.5

Estimativa de custo da proposta de acompanhamento laboratorial A estimativa do custo médio da proposta de acompanhamento laboratorial dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica será realizada por meio da identificação dos custos das análises isoladas realizadas nos períodos pré e pós-operatório. Ainda, o custo médio total por paciente será estimado levando em consideração todas as análises realizadas nos períodos indicados.

Não foram levados em consideração os custos com materiais hospitalares (ex. seringas, cateter, etc.), profissionais de saúde, fármacos, serviços gerais e ou com o custo total da internação do paciente. A mensuração do custo para a instituição será conduzida em reais (moeda Brasileira). Tabela 1: Glicose, TNF α , colesterol total, SAA, HDL, Ácidos graxos livres, LDL, Lipase, VLDL, Leptina, Adiponectina,

Resistina, Grelina, Homocisteína, DHEA, PCR ultrasensível, Insulina, MCP-1, IL-6 e IL-1."

Cronograma de execução:

Armazenamento das amostras - período de 24/09/2018 até 28/09/2020;

Determinações rotineiras e especializadas - período de 24/09/2018 até 30/09/2019;

Análise dos resultados obtidos - período de 01/03/2019 até 30/09/2019;

Recrutamento e acompanhamento dos indivíduos - período de 24/09/2018 até 30/09/2019.

Financiamento FAPESC R\$ 80.450,00.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço:	Av. Madre Benvenutta, 2007		
Bairro:	Itacorubi	CEP:	88.035-001
UF:	SC	Município:	FLORIANOPOLIS
Telefone:	(48)3664-8084	Fax:	(48)3664-8084
		E-mail:	cepsh.udesc@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.907.152

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

Continuação do Parecer: 2.907.152

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

Objetivos Secundários:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos informados no projeto básico:

"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 indivíduo participante da pesquisa 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

Endereço:	Av. Madre Benvenutta, 2007		
Bairro:	Itacorubi	CEP:	88.035-001
UF:	SC	Município:	FLORIANOPOLIS
Telefone:	(48)3664-8084	Fax:	(48)3664-8084
		E-mail:	cepsh.udesc@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.907.152

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."

Benefícios informados no projeto básico:

"Em termos individuais, os participantes serão acompanhados por meio de determinações séricas relacionadas à obesidade e sua reversão após intervenção cirúrgica. Este acompanhamento facilitará a abordagem individual e a tomada de decisões da equipe multidisciplinar no contexto clínico. Tem termos coletivos, este projeto prevê o desenvolvimento de uma proposta de acompanhamento laboratorial direcionada à fisiopatologia da obesidade, dos mecanismos moleculares e fisiopatológicos da reversão da obesidade após intervenção cirúrgica e acompanhamento efetivo da diminuição das comorbidades. Após a realização dos exames laboratoriais os membros da equipe técnica do projeto disponibilizarão todos os dados obtidos para cada indivíduo e seu estado clínico e nutricional será avaliado individualmente a fim de que todas as informações relevantes relacionadas ao estado saúde-doença do indivíduo sejam repassadas para o mesmo. Caso haja necessidade, o pela equipe médica da Unidade."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de solicitação de Emenda 2 para prorrogação de prazo e inclusão de novos membros.

Justifica a prorrogação de prazo tendo em vista a liberação dos recursos pela FAPESC - Número da Parcela: 2, somente em setembro de 2019.

Pelo cronograma anterior apresentado na Emenda 1 o prazo para o término da pesquisa data em 29/12/2017, todavia, considerando a justificativa da pesquisadora a relatoria entende o desenvolvimento da pesquisa foi prejudicada por problemas alheios a vontade da pesquisadora. Assim sendo, a relatoria aceita a solicitação da Emenda2.

A Emenda 2 mantém a estrutura original da pesquisa, objetivos, metodologia, referencias teóricos etc.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Mantidos os anteriores e postados em 03/09/2018:

Projeto básico;

FAPESC.pdf - documento informa a liberação dos recursos - Número da Parcela: 2.

Endereço:	Av. Madre Benvenutta, 2007		
Bairro:	Itacorubi	CEP:	88.035-001
UF:	SC	Município:	FLORIANOPOLIS
Telefone:	(48)3664-8084	Fax:	(48)3664-8084
		E-mail:	cepsh.udesc@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.907.152

Recomendações:

S/R

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aceita a solicitação de Emenda 2 de prorrogação de prazo e novos membros da equipe de pesquisa.

Apto para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado Aprova a solicitação de Emenda 2 ao referido projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_121242_2_E2.pdf	03/09/2018 17:31:59		Aceito
Outros	FAPESC.pdf	03/09/2018 17:30:47	Fabiola Branco Filippin Monteiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE 12-06-2014.pdf	13/06/2014 00:48:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto básico Filippin-Monteiro.pdf	13/06/2014 00:48:07		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto - Filippin-Monteiro.pdf	12/11/2013 15:17:39		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração - Filippin-Monteiro.pdf	12/11/2013 15:17:19		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Madre Benvenutta, 2007
Bairro: Itacorubi **CEP:** 88.035-001
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3664-8084 **Fax:** (48)3664-8084 **E-mail:** cepsh.udesc@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.907.152

FLORIANOPOLIS, 20 de setembro de 2018

Assinado por:
Renan Thiago Campestrini
(Coordenador(a))

Endereço: Av.Madre Benvenutta, 2007
Bairro: Itacorubi **CEP:** 88.035-001
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3664-8084 **Fax:** (48)3664-8084 **E-mail:** cepsh.udesc@gmail.com