

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

Cristhiane Tozzo

**CIRURGIA BARIÁTRICA: EFEITOS EM LONGO PRAZO  
SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO**

**FLORIANÓPOLIS  
2014**



Cristhiane Tozzo

**CIRURGIA BARIÁTRICA: EFEITOS EM LONGO PRAZO  
SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do título de Mestre em Nutrição.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Emília Addison Machado Moreira, Dr<sup>a</sup>.

**Florianópolis  
2014**

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

Tozzo, Cristhiane

Cirurgia Bariátrica: Efeitos em Longo Prazo sobre Marcadores de Estresse Oxidativo / Cristhiane Tozzo; orientadora, Emília Addison Machado Moreira; Florianópolis, SC, 2014.

115p.

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

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Obesidade. 3. *Bypass* gástrico em *Y* de *Roux*. 4. Antioxidante. 5. Estresse oxidativo I. Moreira, Emília Addison Machado. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Cristhiane Tozzo

## **CIRURGIA BARIÁTRICA: EFEITOS EM LONGO PRAZO SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Nutrição - e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 06 de junho de 2014.

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Giovanna Medeiros Rataichesk Fiates Fiates  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

### **Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Emilia Addison Machado Moreira  
Orientadora  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sandra Soares Melo  
Universidade do Vale do Itajaí - Membro

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Elisabeth Wazlawik  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição -Membro

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Regina Lúcia Martins Fagundes  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição -Membro



Dedico este trabalho aos meus pais,  
os verdadeiros responsáveis por todas as minhas conquistas.





## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a minha família, por ter me abençoado nessa longa caminhada, especialmente aos meus pais, Deomar e Eneidi, que me deram muito mais que a vida, eles me proporcionaram a oportunidade de crescer apoiada por bons estudos. Obrigada pelo incentivo de sempre e pela compreensão na ausência durante este período.

A minha orientadora Professora Emília Addison Machado Moreira, pela paciência que teve comigo devido às mudanças ao longo do mestrado, pela dedicação e disponibilidade para atender aos meus anseios como aluna e pelos ensinamentos nessa jornada. Muito obrigada!

Ao doutorando em Farmácia Eduardo pela ajuda e dedicação nos experimentos.

À doutoranda Maiara e mestranda Morgana pelas contribuições nas coletas e análises.

Aos profissionais do Laboratório de Bioquímica e equipe do Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário, pela disposição em ajudar com este projeto.

Especialmente, aos pacientes voluntários, que retornaram 6 anos após o procedimento cirúrgico para fazer parte dessa pesquisa, muitas vezes com longo deslocamento, mesmo estando de alta do acompanhamento hospitalar. Sem a colaboração deles a presente dissertação jamais seria possível.

Às amigas Camila, Priscila e Gisele pelo incentivo, amizade e por compartilhar bons momentos de estudo nesses dois anos de mestrado.

À Prof<sup>a</sup>. Yara, Prof<sup>a</sup>. Elisabeth e Prof. Danilo pelas contribuições em minha qualificação, e às professoras Sandra Soares Melo e Regina Lúcia por terem aceitado participar da banca examinadora dessa dissertação.

A todos que, direta ou indiretamente, auxiliaram no desenvolvimento e concretização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.



## RESUMO

TOZZO, C. **Cirurgia Bariátrica: Efeitos em longo prazo sobre marcadores de estresse oxidativo**. 2014. 115p. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós Graduação em Nutrição - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

**Introdução:** A obesidade é considerada um estado de estresse oxidativo crônico. O *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR) tem sido eficaz para perda de peso e diminuição das comorbidades, no entanto, pode também exercer efeitos nos marcadores de estresse oxidativo, principalmente diminuindo as defesas antioxidantes. **Objetivo:** avaliar o efeito da cirurgia bariátrica pelo sobre os marcadores sanguíneos de estresse oxidativo em longo prazo, após 72 meses de cirurgia. **Método:** Estudo clínico, de coorte prospectivo, que avaliou 20 pacientes submetidos ao BGYR no momento (M) pré-cirúrgico (M0), 6 (M6), 12 (M12), 24 (M24) e 72 (M72) meses após a cirurgia, além de um grupo controle composto por 35 adultos normais para o peso pelo índice de massa corporal (IMC) avaliados uma única vez. **Resultados:** A média de idade dos participantes ao final do estudo foi de  $47 \pm 8,42$  anos, sendo que 20% apresentavam alguma comorbidade. A média de IMC anterior à BGYR foi de  $45,71 \pm 6,97 \text{ kg/m}^2$ , sendo que este diminuiu 38% entre o M0 até 24° mês ( $17,51 \pm 5,50 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) e tornou a aumentar aproximadamente 12%, quando se comparou M12 com 24° mês ( $p < 0,001$ ), 52% apresentaram ganho de peso significativo em 72 meses. As concentrações séricas de vitamina C aumentaram ao longo do estudo ( $p < 0,001$ ), assim como as concentrações de vitamina E corrigida por triglicérido (TG) e colesterol total (CT) ( $p < 0,001$ ). O  $\beta$ -caroteno diminuiu progressivamente até o 72° mês pós-cirúrgico ( $p = 0,008$ ). Glutathiona reduzida (GSH) e a catalase (CAT) diminuíram nos primeiros até 24° mês, mas não mostrou diferença aos 72 meses em relação ao M0. As concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – *Thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) diminuíram a partir do 12° mês até o 24° mês em relação ao M0 ( $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ , respectivamente), observando-se valores semelhantes ao M0, no 72° mês ( $p = 0,114$ ). **Conclusão:** Os marcadores GSH, CAT e TBARS retornaram aos valores basais 72 meses após BGYR, indicando estresse oxidativo, em parte devido ao ganho de peso, e ou pela diminuição de defesa antioxidante,  $\beta$ -caroteno.

**Palavras-chave:** Obesidade, *Bypass* gástrico em *Y* de *Roux*, Antioxidante, Estresse oxidativo.

## ABSTRACT

TOZZO, C. **Bariatric Surgery: Long-term Effects on Oxidative Stress Markers.** 2014. 115p. Dissertation (Masters in Nutrition) - Graduate Program in Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

**Introduction:** Obesity is considered a chronic state of oxidative stress. Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) appears to be an effective treatment for weight loss and comorbidities reduction; however it can also exert effects on oxidative stress markers, mainly by decreasing antioxidant defenses. **Aim:** evaluate the effect of bariatric surgery of Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) on long-term oxidative-stress blood markers, 72 months after surgery. **Method:** It is a clinical prospective cohort study that evaluated 20 patients undergoing RYGB in their pre-surgical moment (M0) and 6 (M6), 12 (M12), 24 (M24) and 72 (M72) months after surgery, in addition to a control group of 35 adults at the normal range of body mass index (BMI) who were assessed one only time. **Results:** At the end of the study, the age mean of the participants was  $47 \pm 8.42$  years, and 20 % had some comorbidity. The BMI mean prior to RYGB was  $45.71 \pm 6.97$  kg/m<sup>2</sup>, whereas it decreased by 38% from M0 to M24 ( $17.51 \pm 5.50$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) and increased again approximately 12% if compared to M24 ( $p < 0.001$ ), 52% significantly regained weight over the 72 months. The serum concentrations of vitamin C increased throughout the study ( $p < 0.001$ ), as well as concentrations of vitamin E corrected by triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) ( $p < 0.001$ ).  $\beta$ -carotene decreased progressively until M72 after surgery ( $p = 0.008$ ). Reduced glutathione (GSH) and catalase (CAT) decreased until M24, but showed no difference in M72 in relation to M0. Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) concentrations decreased significantly from M12 to M24 in relation to M0 ( $p < 0.001$  and  $p = 0.004$  respectively); however there was an increase in M72 ( $p = 0.114$ ), similar to that of M0. **Conclusion:** GSH, CAT and TBARS markers returned to baseline values 72 months after RYGB, indicating oxidative stress, probably due to the regained weight and or diminished defense,  $\beta$ -carotene

**Keywords:** Obesity, Oxidative Stress, Roux-en-Y Gastric Bypass.



## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>H<sub>2</sub>O</b>	Água
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogênio
<b>LOOH</b>	Hidroperóxidos lipídicos
<b>•NO</b>	Óxido nítrico
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b>	Radical ânion superóxido
<b>•OH</b>	Radical hidroxil
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	Peroxinitrito
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio singlete
<b>LO<sup>•</sup></b>	Radical alcóxil
<b>LOO<sup>•</sup></b>	Radical peróxil





## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Delineamento do estudo .....	45
<b>Figura 2.</b> Fluxograma da amostra .....	46



## LISTA DE QUADRO

<b>Quadro 1.</b> Classificação internacional de baixo peso, sobrepeso e obesidade para adultos de acordo com o IMC.....	49
---	----



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Indicadores nutricionais de peso, índice de massa corporal (IMC) e percentual de perda de peso (PPP) do grupo bariátrico, no momento basal e após o <i>Bypass</i> em <i>Y</i> de <i>Roux</i> .....	64
Tabela 2 -	Consumo alimentar do grupo bariátrico, no momento basal e após o <i>Bypass</i> em <i>Y</i> de <i>Roux</i> .....	65
Tabela 3 -	Concentrações sanguíneas dos marcadores de estresse oxidativo: glutatona reduzida (GSH), catalase (CAT) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) nos grupos controle (GC) e bariátrico (GB) ao longo do estudo.....	67
Tabela 4 -	Concentrações séricas dos marcadores de estresse oxidativo: vitamina C, $\beta$ -caroteno, vitamina E, vitamina E-corrigida (Vit. E-c), colesterol total (CT), triglicérides (TG) no grupo controle (GC) e grupo bariátrico (GB) ao longo do estudo.....	68



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ATP</b>	<i>Adenosinetriphosphate</i> (Adenosina trifosfato)
<b>CAT</b>	Catalase
<b>DNA/EDTA</b>	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucléico) <i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i> (Ácido etilendiamino tetra-acético)
<b>GPx</b>	<i>Glutathione peroxidase</i> (Glutationa peroxidase)
<b>GR</b>	<i>Glutathione reductase</i> (Glutationa redutase)
<b>GSH</b>	<i>Reduced Glutathione</i> (Glutationa reduzida)
<b>GST</b>	<i>Glutathione S-transferase</i> (Glutationa S-transferase)
<b>HDL</b>	<i>High density lipoprotein</i> (Lipoproteína de alta densidade)
<b>HPLC</b>	<i>High performance liquid chromatography</i> (Cromatografia líquida de alta eficiência)
<b>LDL</b>	<i>Low density lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)
<b>MDA</b>	Malondialdeído
<b>NADPH</b>	<i>Nicotinamide adenine dinucleotidephosphate</i> (Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina)
<b>RNA</b>	<i>Ribonucleic acid</i> (ácido ribonucléico)
<b>TBARS</b>	<i>Thiobarbituric acid reactive substances</i> (Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico)
<b>TAC</b>	<i>Total antioxidant capacity</i> (Capacidade antioxidante total)
<b>TCA</b>	<i>TrichloroaceticAcid</i> (Ácido tricloroacético)





## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>29</b>
<b>2.1 ESPÉCIES REATIVAS E ESTRESSE OXIDATIVO.....</b>	<b>29</b>
<b>2.2 ESPÉCIES REATIVAS E ANTIOXIDANTES.....</b>	<b>32</b>
<b>2.3 ESTRESSE OXIDATIVO E OBESIDADE.....</b>	<b>36</b>
<b>2.4 CIRURGIA BARIÁTRICA E ESTRESSE OXIDATIVO ....</b>	<b>38</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>43</b>
<b>4 SUJEITOS E MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2 SUJEITOS .....</b>	<b>47</b>
<b>4.3 PROTOCOLO DO ESTUDO .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4.1 Diagnóstico Nutricional .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4.2 Percentual de perda de peso total e reganho de peso.....</b>	<b>49</b>
<b>4.4.3 Avaliação do Consumo Alimentar .....</b>	<b>50</b>
<b>4.5 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS.....</b>	<b>50</b>
<b>4.5.1 Glutationa Reduzida (GSH).....</b>	<b>51</b>
<b>4.5.2 Catalase (CAT) .....</b>	<b>51</b>
<b>4.5.3 Substâncias Reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)...</b>	<b>51</b>
<b>4.5.4 Vitamina C .....</b>	<b>52</b>
<b>4.5.5 <math>\beta</math>-caroteno e Vitamina E (<math>\alpha</math>-tocoferol) .....</b>	<b>52</b>
<b>4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>53</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
<b>5.1 ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>55</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>81</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>83</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE B: Protocolo de Pesquisa Clínico Nutricional.....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE C: Nota de Imprensa.....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO A: Questionário de Frequência Alimentar Semiquantitativo.....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO B: Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO C: Adendo para Inclusão de Novos Pesquisadores e Prolongamento do Projeto e Aprovação do Adendo pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.....</b>	<b>112</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Considerada um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, a obesidade é definida pela *World Health Organization* (WHO) como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura, que pode resultar em dano à saúde do indivíduo (WHO, 2000). É um fator determinante de morbidade, uma vez que indivíduos obesos têm três vezes mais chance de morte por qualquer causa do que indivíduos eutróficos (ADANS et al., 2006). Isto porque a desordem obesogênica, além de relacionar-se à disfunção psicossocial, está fortemente associada ao risco aumentado para doenças crônicas como hipertensão, *diabetes mellitus*, problemas ortopédicos, aterosclerose e doenças coronarianas (KOPELMAN, 2000; NEVES; COUTO, 2014).

De acordo com a WHO, em 2008, os dados mundiais apontavam que mais de 200 milhões de homens e aproximadamente 300 milhões de mulheres eram obesos (WHO, 2011). Quando se observam projeções para os próximos anos, essas indicam que em 2030 um número próximo a 3,3 bilhões de pessoas (57,8%) da população adulta mundial terá sobrepeso ou obesidade (KELLY et al., 2008). No Brasil, segundo dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL, o percentual de obesos subiu de 11,4% no ano de 2006 para 15,8% em 2011 (BRASIL, 2011).

A obesidade é considerada como um estado de estresse oxidativo crônico (MOLNAR; DECSI; KOLETZKO, 2004; VINCENT; TAYLOR, 2006; GLETSU-MULLER et al., 2009; GARCÍA, 2012). Sendo este fator determinante na relação entre a obesidade e suas comorbidades, tais como doenças cardiovasculares e o *diabetes mellitus* (HIGDON; FREI, 2003; GARCÍA, 2012). Assim, para o tratamento destas doenças, diminuir a intensidade de estresse oxidativo tornou-se prioridade (DE TURSI RISPOLÍ et al., 2013).

Como estresse oxidativo (EO) entende-se um desequilíbrio entre moléculas pró e antioxidantes, com predomínio pró-oxidantes, resultando na indução de danos celulares. Tais danos podem atingir todos os tipos de moléculas, incluindo DNA, lipídeos, proteínas e carboidratos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007).

Tanto a obesidade, quanto o estresse oxidativo, parecem ser resultantes do acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo e acompanhados por inflamação de baixo grau e hipóxia, sendo assim, a perda de peso seria fator determinante para remissão do estresse

oxidativo e diminuição do risco de doenças associadas.

A cirurgia bariátrica (CB) tem se mostrado eficiente para alguns indivíduos na perda de peso e na diminuição dos parâmetros de EO, ao menos nos primeiros meses e ou anos (1 a 2 anos) após a realização da cirurgia (COHEN et al., 2012, DE TURSI RISPOLÍ et al., 2013). No entanto, estudos de acompanhamento em longo prazo para tais parâmetros são escassos.

Uma vez que o EO na obesidade é influenciado pela perda de peso, mas também dependente da capacidade antioxidante do organismo torna-se relevante acompanhar a evolução desses parâmetros após a perda de peso decorrente da CB. Desta forma, pretende-se avaliar os marcadores de EO, em longo prazo, em pacientes submetidos ao *Bypass gástrico em Y de Roux* (BGYR) após 72 meses da gastroplastia.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ESPÉCIES REATIVAS E ESTRESSE OXIDATIVO

As Espécies Reativas (ER) e os Radicais Livres (RL) estão envolvidos em muitas doenças humanas, na medida em que uma formação aumentada desses converge em frequente lesão tecidual (JOHANSEN et al., 2005). No entanto, as ER também desempenham importante papel fisiológico, participando da regulação de aspectos que envolvem vários sistemas de sinalização celular (JONES, 2006). A oxidação é, portanto, parte fundamental da vida aeróbica e do metabolismo oxidativo, sendo que a produção de tais compostos ocorre naturalmente mesmo em condições em que não há disfunções biológicas, exercendo seu papel na defesa imunológica, ação antibacteriana, tônus vascular e transdução de sinal (SEIFRED et al., 2007; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; ALFADDA; SALLAM, 2012).

Por ER entendem-se uma variedade de moléculas altamente reativas que podem ser divididas em categorias diferentes, em que as mais frequentes são nomeadas Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), seguidas das Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNs) (VALKO et al., 2007). Dentre as substâncias que compõem as ER estão os RL, que por sua vez são denominados como qualquer átomo ou molécula presente naturalmente no organismo, que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em seus orbitais externos, característica que os torna altamente reativos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007).

Há inúmeras maneiras através das quais as ER e RL são produzidos, sendo o oxigênio molecular, consumido durante o metabolismo aeróbio e utilizado pelas mitocôndrias para produção de energia, o principal gerador dessas espécies reativas (BALSANO; ALISI, 2009). São geradas de maneira endógena durante a beta oxidação dos ácidos graxos nos peroxissomos; durante o metabolismo de compostos xenobióticos pelas enzimas do citocromo P-450; pela ativação de células fagocíticas e como subprodutos de várias enzimas celulares, por exemplo: NADPH oxidase, xantina oxidase e óxido nítrico sintase (RAMOS et al., 1992; SIES, 1997; ALFADDA; SALLAM, 2012); e também de maneira exógena: pela ação de radiações eletromagnéticas sobre os componentes das membranas celulares, como raios gama, luz ultravioleta e ozônio; dieta e cigarro (ANDERSON,

1996; SIES, 1997; ALFADDA; SALLAM, 2012).

Os compostos biologicamente mais relevantes são o radical ânion superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) e o radical hidroxil ( $^{\bullet}OH$ ); e os não-radicais peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o oxigênio singlete ( $^1O_2$ ). Dentro do grupo das ERNs há de se considerar o óxido nítrico ( $^{\bullet}NO$ ) e o peróxido de nitrito ( $ONOO^{\bullet}$ ) como sendo os de maior relevância (SIES, 1997).

O  $O_2^{\bullet-}$  ocorre em todas as células aeróbicas e é naturalmente formado na cadeia de transporte de elétrons e por várias reações de auto-oxidação, sendo também produzido durante a ativação de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos. É considerado um importante produtor inicial de EROS, uma vez que as demais espécies reativas são formadas a partir deste radical. Pode ser liberado do  $Fe^2$  das proteínas de enxofre-ferro e da ferritina. Sofre dismutação para formar o peróxido de hidrogênio espontaneamente ou por reações enzimáticas catalíticas. É precursor da catalisação do metal para formação do radical hidroxila e um potente vasoconstritor do endotélio (SIES, 1993; RICE-EVANS; GOPINATHAN, 1995).

Entre as EROs que não contém elétrons desemparelhados está o  $H_2O_2$ , que é formado da dismutação do ânion superóxido ou pela redução direta do oxigênio. O  $H_2O_2$  possui meia-vida longa e, é solúvel em lipídeos, portanto, é capaz de se difundir através das membranas celulares (RICE-EVANS; GOPINATHAN, 1995; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007).

Tanto  $O_2^{\bullet-}$  como o  $H_2O_2$  são relativamente pouco reativo, no entanto, ambos podem interagir com íons metais de transição como o ferro e o cobre, dando origem a uma espécie extremamente reativa, o  $^{\bullet}OH$ , reação esta conhecida como Reação de Fenton (Reação A e B), e Reação de Haber-Weiss (Reação C) (HALLIWELL; GUTTERIDGE; 2007, KOWALTOWSKI et al., 2009; LIPINSKI, 2011). A meia-vida do  $^{\bullet}OH$  é muito curta, o que dificulta a possibilidade de inativação pelos antioxidantes (SIES, 1997; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). Sua elevada reatividade pode causar danos ao DNA, RNA, proteínas, lipídios e membranas celulares do núcleo, da mitocôndria e demais organelas (VALKO et al., 2007).

O  $^1O_2$  é um oxigênio de alta energia e com alta reatividade com as partículas de proteínas de baixa densidade (LDL), além de ter como outros alvos preferenciais as proteínas e o DNA (RICE-EVANS; GOPINATHAN, 1995).

Como ERNs tem-se o  $^{\bullet}NO$  que é um radical gasoso responsável pelo relaxamento vascular do endotélio (HALLIWELL, 2006); e o  $ONOO^{\bullet}$  que é formado pela rápida reação entre  $O_2^{\bullet-}$  e o  $^{\bullet}NO$ . É também

muito difusível e lipossolúvel e possui reatividade similar ao ácido hipocloroso, isto é, muito reativo e capaz de causar danos aos DNA, proteínas e lipídeos (RICE-EVANS; GOPINATHAN, 1995; ANDERSON, 1996; HALLIWELL, 2006).

Os RL são, portanto, parte normal do metabolismo da mitocôndria e essenciais para sobrevivência. No entanto, se esses radicais são produzidos em excesso ou sua eliminação encontra-se comprometida, podem causar efeitos deletérios ao corpo humano através da ação das EROS e causar diferentes doenças (GRUNE, 2002; STEINBRENNER; SIES, 2009; COROCHO; FERREIRA, 2013).

O aumento na produção de RL leva a uma destruição celular que depleta o ATP, impede a apoptose controlada e causa perda da função celular (LELLI et al., 1998; LEE; SHACTER, 1999; VALKO, 2007). O  $\bullet\text{OH}$  é conhecido por reagir com todos os componentes do DNA, danificando tanto as bases de pirimidina e purina, como parte das desoxirriboses (HALLIWELL; GUTTERRIDGE, 2007). A lesão ao DNA mais estudada é a formação da 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG), e as modificações permanentes do material genético resultantes a partir desses danos oxidativos representam o primeiro passo envolvido na mutagênese, carcinogênese e envelhecimento (VALKO, 2007).

Sabe-se que a geração excessiva de EROS resulta em dano, não apenas à estrutura do DNA, mas também a outros componentes celulares como proteínas e lipídeos. Quanto às proteínas, alterações importantes podem ocorrer nas moléculas proteicas por meio da ação danosa das ER, desencadeando processos de oxidação dos aminoácidos e alterando a capacidade funcional das mesmas, através da inativação de enzimas e formação de proteína carbonilada, alterando assim o mecanismo de transdução de sinal e a estabilidade do calor e proteólise, o que favorece o envelhecimento (STADTMAN; LEVINE, 2000; UZUN et al., 2007; LOBO et al., 2010).

A oxidação proteica pode ocorrer de diferentes formas, incluindo a oxidação de metais de transição e a oxidação induzida pela quebra de ligações peptídicas (CESARI et al., 2006). O maior produto da oxidação de proteínas é a proteína carbonila, que pode reagir com resíduos da lisina e promover a agregação proteica. As proteínas agregadas não conseguem ser degradadas pelos mecanismos normais, levando à inibição do processo proteolítico, condição que leva à disfunção celular e relaciona-se ao aparecimento de doenças (STADTMAN; LEVINE, 2000; VALKO, 2007). Da mesma maneira, a oxidação proteica leva à inativação de enzimas envolvidas na fornecimento de energia para a célula, que são participantes na produção

de adenosina trifosfato (ATP) na glicólise e no ciclo de Krebs. A inativação dessas enzimas é altamente deletéria para o *status* energético da célula, induzindo disfunção celular e relacionando-se ao aparecimento de doenças (TRETTER; ADAM-VIZI, 2000; NULTON-PERSON; SZWEDA, 2001; MALLET et al., 2002). Para a análise da oxidação proteica, são propostos os marcadores dos grupos tióis proteicos e os grupos carbonilas plasmáticas (FIRUZI et al., 2006).

Nos lipídeos, a ação de ER resulta na peroxidação lipídica. A membrana celular, por conter grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados, é o componente mais susceptível à ação deletéria das ER (SIES; STAHL, 1995). A peroxidação lipídica acarreta alterações na fluidez e na permeabilidade da membrana, o que culmina em perda de seletividade nas trocas iônicas, com possível expansão do líquido intracelular e consequente morte da célula (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; SEIFRIED et al., 2007). A peroxidação lipídica pode ser determinada pela mensuração das perdas de ácidos graxos insaturados e pela quantidade de produtos da peroxidação primária e secundária, como os gases hidrocarbonos, sendo mensurável o malondialdeído (MDA), determinado pelo método de TBARS (DEL RIO; STEWART; PELLEGRINI, 2005; KADIISKA et al., 2005), além da quantificação de hidroperóxidos lipídicos, dienos conjugados, pentano, etano e os F2-isopropanos (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; HWANG; KIMB, 2007).

Para proteger os componentes celulares da oxidação mediada pelas ER, as células desenvolvem vários mecanismos de defesas: mecanismos preventivos, mecanismos de reparação, defesas físicas, e defesas antioxidantes; que, por sua vez, dividem-se em mecanismos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (DAVIES, 2000; VALKO et al., 2007).

## 2.2 ESPÉCIES REATIVAS E ANTIOXIDANTES

Os antioxidantes podem ser produzidos endogenamente ou absorvidos pela dieta e são definidos como qualquer substância que, quando presente em baixa concentração comparada a um substrato oxidável, retarda ou inibe significativamente a oxidação daquele substrato (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). Os antioxidantes enzimáticos envolvem a participação das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e as enzimas dependentes da glutatona, como a glutatona peroxidase (GPx), a glutatona S-transferase (GST), a



glutathione sintetase e a glutathione redutase. Já os antioxidantes não enzimáticos incluem a vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), vitamina C, carotenóides (dentre eles o  $\beta$ -caroteno), ceruloplasmina, ácido úrico e glutathione reduzida (GSH) (DAVIES, 2000; VALKO et al., 2007, LIMÓN-PACHECO; GONSEBATT, 2009).

A SOD é responsável pela reação que dismuta  $O_2^{\bullet-}$  a  $H_2O_2$  e divide-se em três diferentes isoformas: a SOD-1 (citossólica e dependente de cobre e zinco); a SOD-2 (mitocondrial e dependente de manganês) e SOD-3 (extracelular) (ZELKO; MARIANI; FOLZ, 2002; VALKO et al., 2007). Como produto final de qualquer SOD, tem-se o  $H_2O_2$ , uma espécie reativa extremamente reativa, que, no entanto, é imediatamente removida pela atividade da CAT e da GPx (SCHRADER; FAHIMI, 2006).

A CAT, por sua vez, atua especificamente na neutralização de peróxido de hidrogênio, resultando na formação de água e oxigênio molecular. Esta enzima é encontrada principalmente no peroxissoma, a organela responsável pela desintoxicação celular, oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e fonte de peróxidos orgânicos, produtos carbonílicos e oxigênio singlete. Além disso, a CAT está particularmente ativa no fígado, pulmão, rim e eritrócitos humanos (SCHRADER; FAHIMI, 2006, VALKO et al., 2007). A atividade da CAT pode ser alterada exageradamente pela exposição à radiação, tabagismo, ozônio entre outros (AFAQ; MUKHTAR, 2001; LEE; MOK; HAN, 2003; COOPER, 2006).

A GPx é uma enzima antioxidante que atua no citosol e na mitocôndria celular, removendo o  $H_2O_2$  e convertendo GSH a glutathione oxidada (GSSG). Após ser oxidada a GSH, pode retornar à sua forma reduzida através da ação da enzima glutathione redutase (ROVER-JUNIOR, 2001; LAGUERRE et al., 2009; LIMÓN-PACHECO; GONSEBATT, 2009). A GPx divide-se em quatro selenoproteínas, assim chamadas por apresentarem um resíduo de cisteína - contendo selênio em sua composição, que é essencial para catálise, são categorizadas como: GPx1, GPx2, GPx3 e GPx4 (BRIGELIUS-FLOHE; KIPP, 1999; VALKO et al., 2007). A GST é uma família de três enzimas (citossólica, mitocondrial e microssomal) que detoxificam xenobióticos e eletrofílicos nocivos, além de exercerem proteção contra compostos reativos produzidos durante o estresse oxidativo (HAYES; FLANAGAN; JOWSEY, 2005).

Além dos componentes endógenos, micronutrientes advindos da dieta também contribuem para o sistema de defesa antioxidante: moléculas solúveis em água, como a vitamina C, são potentes

sequestradoras de RL; enquanto formas lipossolúveis, como a vitamina E e  $\beta$ -caroteno, atuam como antioxidantes em ambientes lipídicos (HALLWELL, 2006; LIMÓN-PACHECO; GONSEBATT, 2009). Há de se considerar ainda outros elementos importantes advindos da dieta, como o selênio, cobre, zinco e manganês, uma vez que esses são cofatores essenciais para formação das enzimas antioxidantes já citadas (LIMÓN-PACHECO; GONSEBATT, 2009).

A vitamina C é, quimicamente, a menos complexa das vitaminas e divide-se em duas formas: a reduzida e a oxidada (designadas de ácido ascórbico e ácido dehidroascórbico, sendo denominadas em sua forma ionizada como ascorbato e dehidroascorbato, respectivamente (IOM-DRI, 2000). É o principal antioxidante hidrossolúvel, encontrado facilmente nas frutas cítricas, como limão, morango, tomates, bem como em legumes como brócolis e pimentões (MATRANA; DAVIES et al., 2009).

Todas as funções biológicas e bioquímicas dessa vitamina são devidas à sua propriedade redutora, pois doa dois elétrons a partir da dupla ligação entre o segundo e o terceiro carbono (PADAYATTY et al., 2003). Acredita-se que o ácido ascórbico proteja contra a peroxidação lipídica de duas maneiras: primeiro, de forma direta, no plasma, a vitamina C atua como agente redutor, doando elétrons para várias espécies reativas, eliminando-as antes que elas reajam com as membranas e as lipoproteínas; segundo, de modo indireto, a vitamina C regenera a forma ativa da vitamina E e de outros antioxidantes como o  $\beta$ -caroteno, flavonoides e GSH para que exerçam seu papel (BLAND, 1998; LI; SCHELLHORN, 2007). A formação de radical ascorbil é extinta pela vitamina E na produção do radical tocoferil, que por sua vez, é reduzido pela conversão da glutatona em glutatona oxidada. Sendo assim, altas doses de vitamina C, se não utilizadas pela vitamina E, podem aumentar a concentração de radical ascorbil e a carga oxidante (BLAND, 1998). Para garantir a proteção antioxidante, as doses diárias de vitamina C segundo a RDA *Recommended dietary allowance* (RDA) da *Dietary Reference Intakes* (IOM-DRI, 2005) é de 90 mg e 75 mg, para homens e mulheres adultos, respectivamente. Para fumantes, recomenda-se que essa ingestão seja aumentada em 35 mg/dia (IOM-DRI, 2005).

A vitamina E refere-se à família de oito isômeros lipossolúveis, incluindo quatro tocoferóis ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\Delta$ ) e quatro tocotrienóis. Os tocoferóis são caracterizados por um sistema de anéis hidroxilados com uma cadeia lateral saturada, enquanto os tocotrienóis diferem por uma cadeia lateral insaturada (SINGH; DEVARAJ; JIALAL, 2005). O  $\alpha$ -

tocopherol atua como doador de hidrogênio, bloqueando a sucessão de reações no processo de oxidação. Age ainda combatendo radicais peroxil e alcoxil em ambientes lipídicos, prevenindo a peroxidação lipídica nas lipoproteínas e membranas celulares, especialmente em tecido nervoso (TRABER et al., 2008; MULLER, 2010).

Segundo as RDA da IOM-DRI (2005), a recomendação de ingestão diária da vitamina E é de 15 mg/dia para ambos os sexos (IOM-DRI, 2005). Alimentos de origem vegetal, fontes dessa vitamina, incluem óleos, castanhas e grãos. Como fontes de origem animal, incluem-se o fígado e gema de ovo (BATISTA; COSTA; PINHEIRO-SANT'ANA, 2007).

A vitamina A é o termo genérico utilizado para descrever o retinol e todos os carotenoides dietéticos que tem atividade biológica de trans retinol (D'AMBROSIO; CLUGSTON; BLANER, 2011). A vitamina A em forma de retinol é encontrada em alimentos de origem animal, como fígado, ovo e leite; os carotenoides são encontrados em uma variedade de frutas e vegetais alaranjados ou amarelos, assim como em alguns vegetais folhosos verdes escuros, como espinafre e couve (KIRSH et al., 2006).

Os carotenoides são conhecidos por desativar radicais livres, além de exercerem, em baixa pressão parcial de  $O_2$ , efeitos antioxidantes, como a inibição da peroxidação lipídica, inativação do  $^1O_2$ ,  $H_2O_2$ ,  $\bullet OH$  e  $O_2^{\bullet -}$  (VALKO et al., 2007). Estudo *in vitro* sugere que o potencial antioxidante dos carotenoides depende das interações com diferentes lipídeos de membrana, o que pode explicar diferentes atividades biológicas. Por exemplo: carotenoides não polares (como o licopeno e  $\beta$ -caroteno) parecem estimular a peroxidação lipídica, enquanto que os polares (como a astaxantina) apresentam atividade antioxidante preservando a estrutura da membrana (MCNULTY; JACOB; MASON, 2008).

Neste contexto, quando as células são incapazes de regular os níveis de RL ou de remover as moléculas oxidadas, há um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes. Ao estado em que a geração de RL é maior do que a capacidade do sistema de defesa antioxidante para desintoxicá-los, dá-se o nome de estresse oxidativo (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). Quando o estresse oxidativo é crônico, pensa-se que resulte em danos ao DNA, lipídeos, proteínas e outras moléculas, as quais podem contribuir para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares, câncer, entre outros (STEINBRENNER; SIES, 2009). Especula-se, ainda, que seja o fator determinante na associação da obesidade com suas comorbidades, e na estreita relação entre a

resistência a insulina (RI) e desenvolvimento de doenças como diabetes tipo 2 e esteatose hepática (HIGDON; FREI, 2003; PARK et al., 2009).

Estudo avaliou a peroxidação lipídica (pelas concentrações de malondialdeído – MDA) e a citoproteção (pela atividade eritrocitária da enzima SOD e da GPx, em 50 indivíduos com IMC saudável e 250 indivíduos com diferentes graus de obesidade e sem história de tabagismo, *diabetes mellitus*, dislipidemia, doença renal ou hepática. Como resultado, observou que as concentrações de MDA no plasma foram significativamente menores nos indivíduos com IMC saudável do que naqueles com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, esses indivíduos tinham maior atividade eritrocitária da SOD e da GPx do que os indivíduos obesos, e a atividade dessas enzimas encontrou-se associada negativamente com o IMC. Isso sugere que a obesidade, mesmo na ausência de tabagismo e doenças crônicas, provoca aumento da peroxidação lipídica e diminuição da atividade das enzimas citoprotetoras (OLUSI, 2002).

Da mesma maneira, outro estudo investigou lipídeos, lipoproteínas plasmáticas e marcadores de estresse oxidativo em 45 jovens e 40 homens mais velhos, ambos obesos, comparando-os com grupo controle de peso normal (65 jovens e 55 idosos). Os resultados mostraram que a capacidade total antioxidante e as concentrações séricas de vitamina C e vitamina E foram menores, tanto em obesos jovens como nos obesos idosos, quando comparados aos controles, enquanto que os hidroperóxidos e a proteína carbonila foram maiores nos indivíduos obesos. A SOD e a CAT estavam aumentadas em obesos jovens, mas diminuídas em obesos mais velhos. A atividade da GPx mostrou-se baixa na obesidade, independentemente da idade. O estudo concluiu que o metabolismo de lipoproteínas e estado antioxidante/oxidante são alterados na obesidade, independentemente da idade. No entanto, alterações lipídicas e lipoproteínas relacionadas com a obesidade, como colesterol total, LDL-c, LDL-TG e HDL-TG, foram atenuadas nos obesos mais velhos, enquanto o estresse oxidativo foi agravado pela idade (KARAOUZENE et al., 2011).

### **2.3 ESTRESSE OXIDATIVO E OBESIDADE**

A obesidade representa um fator de risco para uma série de doenças graves, incluindo *diabetismellitus*, doença cardiovascular, doença hepática gordurosa não-alcoólica e câncer (WHO, 2011). Podendo ainda, levar a apneia do sono, problemas respiratórios,

osteoartrite, e infertilidade (ADANS et al., 2006).

Evidências recentes reforçam a hipótese que o estresse oxidativo pode ser o fator determinante entre obesidade e suas complicações relacionadas (SAVINI et al., 2013, WAROLIN et al., 2014). Estudos epidemiológicos, clínicos e em animais têm demonstrado que a obesidade está associada a um estado crônico de estresse oxidativo, sendo que este pode ser consequência ou até mesmo gatilho para doença (VINCENT; TAYLOR, 2006; GLETSU-MILLER et al., 2009; KARAOUZENE et al., 2011; SAVINI et al., 2013).

A obesidade pode envolver muitos contribuintes para o estresse oxidativo. Entre eles é relevante citar o elevado consumo calórico “a hipernutrição”, que, juntamente com dieta rica em carboidratos e lipídeos - principalmente os saturados e ácidos graxos trans, estimulam a fosforilação oxidativa, a geração de SOD, a autooxidação de gliceraldeídos, a ativação da proteína C quinase (PKC) e a produção de poliol e hexosaminas. Todas essas rotas bioquímicas estão relacionadas ao aumento de estresse oxidativo (SIES et al., 2007). Outros mecanismos associados ao estresse oxidativo em obesos são decorrentes do acúmulo de gordura excessivo (FURUKAWA et al., 2004, MLINAR; MARC, 2011), hiperleptinemia (SLEDZINSKI et al., 2009, BELTOWSKI, 2012) inflamação crônica (IYER et al., 2010; BONDIA-PONS; RYAN; MARTINEZ, 2012) e diminuição das defesas antioxidantes (KISAKOL, et al., 2002, CHRYSOHOOU et al., 2007).

Estudo comparando marcadores de estresse oxidativo (F2-isopropanos, LDL-oxidada, TBARS e vitaminas antioxidantes) entre homens obesos, homens diabéticos e indivíduos saudáveis, em jejum e 6 horas após uma refeição rica em gordura, encontrou que em ambos os momentos os indivíduos diabéticos e obesos tiveram aumento nos marcadores de estresses oxidativo e diminuição das defesas antioxidantes, quando comparados ao grupo controle (D'ARCHIVIO et al., 2012). Da mesma maneira, quando avaliada a atividade antioxidante da SOD, CAT e GPx em crianças e adultos obesos, encontrou-se que essas são inversamente relacionadas ao IMC (VIROONUDOMPHOL et al., 2000; OLIVARES-CORICHI et al., 2011). Ao analisarem a atividade sérica de GPx em mulheres obesas, encontrou-se que essas tiveram aumento da enzima com a redução de peso (BOUGOULIA; TRIANTOS; KOLIAKOS, 2006), no entanto, tem sido relatado que obesos mórbidos com RI, quando comparados a indivíduos controle, tem maior atividade desta enzima (TINAHONES et al., 2009).

No desenvolvimento da obesidade o estresse oxidativo pode desempenhar um papel causal, estimulando o depósito de tecido adiposo

branco e alterando a ingestão de alimentos. Estudos em animais e cultura de células têm mostrado que o estresse oxidativo aumenta a proliferação de pré-adipócitos, a diferenciação dos adipócitos e interfere no tamanho dos adipócitos maduros (FURUKAWA et al., 2004; HIGUCHI et al., 2013). Outro possível mecanismo de relação causal entre estresse oxidativo e obesidade consiste na produção excessiva de EROS associada a mudanças no hipotálamo e produção de hormônios relacionados à saciedade e controle do apetite (HORVATH et al., 2009).

Em pacientes obesos, além da elevada produção de EROS, as defesas antioxidantes encontram-se diminuídas, quando comparados a indivíduos de peso normal. A inadequação das defesas antioxidantes, provavelmente, depende de diferentes fatores: pessoas obesas podem ter menor consumo de antioxidantes e fitoquímicos provenientes de alimentos, como frutas, verduras e legumes e, quando o consumo de nutrientes antioxidantes é normal, os indivíduos obesos podem ter um aumento da utilização destas moléculas antioxidantes (vitamina C, vitamina E e  $\beta$ -caroteno, como acontece com os fumantes e pacientes diabéticos (GALLAN et al., 2005).

Estratégias com a finalidade de diminuir o estresse oxidativo em indivíduos obesos podem ser úteis para prevenir e tratar as comorbidades associadas à obesidade. Neste contexto, sugere-se a perda de peso através de restrição dietética ou aumento da atividade física (SOLÁ et al., 2009; KUENNEN et al., 2012) ou ainda o tratamento cirúrgico (JOÃO CABRERA et al., 2010; COHEN et al., 2012) como possíveis atenuantes do estresse oxidativo em indivíduos obesos.

## **2.4 CIRURGIA BARIÁTRICA E ESTRESSE OXIDATIVO**

O tratamento convencional para obesidade inclui mudanças na alimentação, prática de atividade física e uso de medicamentos anti-obesidade. No entanto, quando se tratam de indivíduos com obesidade mórbida, essas estratégias podem não ser eficazes. Nos casos em que o tratamento clínico se mostra ineficaz, o tratamento cirúrgico deve ser considerado e indicado como alternativa ao tratamento convencional (BUCHWALD et al., 2009).

Como obesidade mórbida entende-se a condição em que o indivíduo encontra-se com IMC maior que 40 kg/m<sup>2</sup> e apresenta consequências mórbidas orgânicas ou psicossociais. De acordo com a WHO (2006) esses indivíduos são categorizados como Obesidade Grau III. Nesses casos, segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica

e Metabólica- SBCBM, a indicação cirúrgica é válida quando o indivíduo apresentar IMC de 35 a 40kg/m<sup>2</sup> ou mais e as comorbidades em faixa de risco há pelo menos dois anos e ter realizado tratamentos convencionais prévios com insucesso ou recidiva do peso (SBCBM, 2006).

Quanto às faixas de risco de acordo com IMC e idade, no Brasil, os pacientes precisam atender aos seguintes critérios: quanto ao IMC: acima de 40 kg/m<sup>2</sup>, independentemente da presença de comorbidades; IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades; IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades consideradas graves por diagnóstico de médico especialista na respectiva área da doença. É também obrigatória a constatação de “intratabilidade clínica da obesidade” por um endocrinologista. Quanto à idade: em adultos entre 18 e 65 anos: sem restrições quanto à idade; acima de 65 anos: avaliação individual pela equipe multidisciplinar, considerando risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento (SBCBM, 2006). Em 2013 o Ministério da Saúde (MS) do Brasil reduziu a idade mínima para realização do procedimento, que passou de 18 para 16 anos. Nesses jovens a cirurgia poderá ser indicada para os que apresentarem o escore-z maior que 4 na análise do IMC por idade, porém o tratamento cirúrgico não deve ser realizado antes da consolidação das epífises de crescimento. Abaixo de 16 anos, é unânime a indicação da cirurgia em caso de síndrome genética (BRASIL, 2011).

A gastroplastia, denominada de “cirurgia bariátrica”, é um tipo de tratamento para a obesidade, e das doenças associadas ao excesso de gordura corporal. Em 2006, foi introduzido, o “conceito metabólico”, passando a mesma a se chamar “cirurgia bariátrica metabólica”, por que este tipo de cirurgia pode auxiliar no tratamento das doenças decorrentes e/ou agravadas pela obesidade, como o diabetes e a hipertensão (SBCBM, 2014).

Os tipos de cirurgias bariátricas diferenciam-se pelo mecanismo de funcionamento. Existem três tipos de técnicas cirúrgicas: restritiva, disabsortiva e mista. Estas podem ser feitas por abordagem aberta ou por vídeo laparoscopia, que é considerada menos invasiva e mais confortável ao paciente. Além disso, é reconhecido o balão intragástrico como terapia auxiliar, não se tratando, no entanto, de um tratamento cirúrgico (SBCBM, 2006). As técnicas restritivas diminuem a quantidade de alimentos que o estômago é capaz de comportar, ocasionando saciedade precoce, menor ingestão alimentar e, então, induzindo a perda de peso (MECHANICK et al., 2013). A técnica

disabsortiva reduz a capacidade de absorção do intestino; com menor absorção de nutrientes espera-se a perda de peso ponderal (SABER; ELGAMAL; MCLEOD, 2008).

A técnica mista é a combinação da técnica restritiva e disabsortiva. Podem ser citados como exemplos o Duodenal *Switch* e o *Bypass* gástrico. Na cirurgia que associa a redução do reservatório gástrico e a restrição ao seu esvaziamento pelo anel de contenção, conhecida como derivação gástrica-jejunal em *Y* de *Roux*, é feito o grampeamento de parte do estômago, que reduz o espaço para o alimento, e um desvio do intestino inicial, que promove o aumento de hormônios que dão saciedade e diminuem a fome (FOBI et al., 2005).

Vários parâmetros têm sido propostos para avaliar os resultados da CB, sendo que a perda de peso é frequentemente tida como o principal resultado de pós-operatório, embora se tenha observado também uma melhora das condições clínicas associadas à obesidade, incluindo parâmetros físicos e psicológicos (BROLIN, 1992; O'BRIEN et al., 2002; WEINER et al., 2003). Neste contexto, estudos recentes têm avaliado as mudanças nos parâmetros de estresse oxidativo e inflamação associados à perda de peso advinda da cirurgia em período que varia de um ano (CAMASTRA et al., 2011; DE TURSI RÍSPOLI et al., 2013) a 6 anos de cirurgia (COHEN et al., 2012).

Para avaliar os efeitos da CB sobre a evolução das principais variáveis relacionadas com a diabetes e a obesidade - especialmente a RI, parâmetros de estresse oxidativo e os marcadores inflamatórios foram investigados 17 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. As aferições foram realizadas antes da cirurgia e 15, 30, 45 e 90 dias após a cirurgia. Observou-se diminuição significativa da RI nos primeiros 15 dias, o que não ocorreu com os parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo no mesmo período. No entanto, um mês após a operação, a RI diminuiu paralelamente à perda de peso e aos demais marcadores associados com o tecido adiposo hipertrófico. Sugere-se, portanto, que existam dois mecanismos que contribuam para a melhoria na RI após a cirurgia bariátrica: por um lado, um efeito em curto prazo (15 dias) relacionado com o *bypass* gástrico e, por outro lado, um efeito em longo prazo (90 dias) a partir da perda de massa de gordura que resulta em mudanças na liberação de moléculas relacionadas ao estresse oxidativo e inflamação (MURRI et al., 2010).

Outro aspecto que pode contribuir para o estresse oxidativo são as deficiências de vitaminas antioxidantes. Sabe-se que após a realização da CB há uma redução da capacidade gástrica e uma diminuição da absorção de nutrientes devido às alterações fisiológicas do trato



gastrointestinal (COLOSSI et al., 2008). Deficiências de vitaminas lipossolúveis, como  $\beta$ -caroteno vitamina e E, podem ocorrer após cirurgias disabsortivas. Em tais cirurgias o processo de digestão e emulsificação de gorduras é diminuído, uma vez que o encurtamento do intestino proporciona pouco contato do bolo alimentar com os sais biliares e enzimas pancreáticas (SLATER et al., 2004; AASHEIM et al., 2009). Outros fatores contribuem para deficiência de vitaminas após a cirurgia, como a velocidade aumentada do transito intestinal, a produção diminuída de ácido clorídrico, menor número de sítios primários de absorção e intolerância alimentar (ALVAREZ-LEITE, 2004).

Deficiência de vitaminas com uma função anti-oxidante, tais como a vitamina C, vitamina E e  $\beta$ -caroteno, pode ser uma complicação pós-operatória, sendo a gravidade proporcional à extensão da redução na área de absorção e que não está relacionada apenas com a ingestão dietética (CLEMENTS et al., 2006; KHADER et al., 2009). Por esse motivo, pacientes submetidos a cirurgias disabsortivas necessitam fazer uso de suplementações vitamínicas ao longo de toda a vida (COLOSSI et al., 2008).

Estudo, com acompanhamento de um ano, com a finalidade de avaliar a deficiência de micronutrientes, em 318 pacientes após da cirurgia bariátrica de *Bypass* gástrico em *Y* de *Roux* (BGYR), mostrou deficiências de vitamina antioxidantes como a vitamina A em 11% dos pacientes e a vitamina C em 34,6%. Havia deficiência também das vitaminas: D (7%), B<sub>1</sub> (18,3%), B<sub>2</sub>(13,6%), B<sub>6</sub> (17,6%) e B<sub>12</sub> (3,6%), após um ano da cirurgia(CLEMENTS et al., 2006)

De acordo com o presente levantamento bibliográfico, a perda de peso após a cirurgia bariátrica, por si só, parece atenuar, ao menos em curto prazo (de 1 a 2 anos), os marcadores de EO. No entanto, a diminuição da ingestão e absorção de vitaminas antioxidantes pode ser um agravante para o incremento do estresse oxidativo sistêmico. Além disso, são escassos os estudos que avaliem a deficiência de vitaminas antioxidantes como a vitamina E e  $\beta$ -caroteno após a cirurgia, juntamente com os demais parâmetros de EO. Nosso grupo de pesquisa já mostrou que os parâmetros de EO aumentaram dois anos depois da gastropastia e as defesas antioxidantes encontravam-se já diminuídas nesta população. O acompanhamento longitudinal, em 6 anos, de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, é, portanto, de grande relevância para elucidar os efeitos e a validade da terapia cirúrgica para prevenção, não somente dos fatores associados à síndrome metabólica e mortalidade por doenças crônicas, mas também do ganho de peso que acontecem já a partir do segundo ano após o procedimento cirúrgico.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do *Bypass* gástrico em *Y* de *Roux* (BGYR) nos marcadores sanguíneos de estresse oxidativo após 72 meses (6 anos) da cirurgia.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a evolução do estado nutricional pelo IMC;
- Calcular o percentual de perda de peso total ao longo do tempo após BGYR;
- Avaliar o reganho de peso após 72 meses do BGYR;
- Avaliar concentrações séricas de antioxidantes, como vitamina C,  $\beta$ -caroteno e, vitamina E após 72 meses do BGYR;
- Avaliar a concentração sérica de GSH e a atividade da enzima antioxidante da CAT;
- Avaliar o dano celular por meio da peroxidação lipídica sérica pela análise do TBARS;
- Comparar os marcadores de EO, nos períodos basal, 6, 12, 24 e 72 meses pós-cirúrgico.



## 4 SUJEITOS E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina - HU/UFSC, com pacientes submetidos ao BGYR, acompanhados por um período de 72 meses.

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: Grupo Controle (GC) e Grupo Bariátrico (GB), sendo o GC avaliado em um único momento (M0) e o GB no momento basal (M0); 6 meses pós-cirurgia (M6); 12 meses pós-cirurgia (M12); 24 meses pós-cirurgia (M24); e 72 meses pós-cirurgia (M72).

O estudo foi desenvolvido em duas etapas, a primeira consistiu na consulta em banco de dados que incluem os períodos M0, M6, M12 e M24, com coletas realizadas entre os anos 2007 e 2010. A segunda etapa foi coletada nos meses de julho a outubro de 2013, e correspondeu ao período M72, isto é, 72 meses após a cirurgia.

No início do estudo, os pacientes responderam a um questionário de identificação, e outro de frequência de consumo alimentar semiquantitativo, juntamente com a aferição do peso e estatura. Também foi coletado o sangue venoso periférico para análises de vitamina E,  $\beta$ -caroteno, vitamina C, GSH, CAT e TBARS (Figura 1).



Figura 1. Delineamento do estudo.

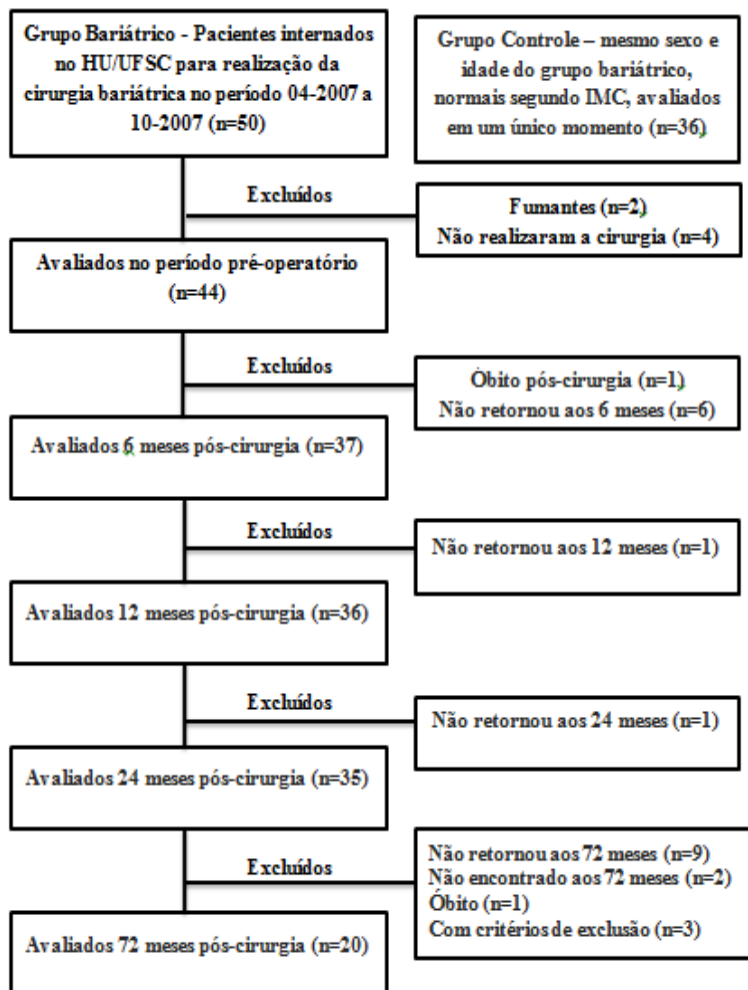


Figura 2. Fluxograma da amostra.

## 4.2 SUJEITOS

A amostra inicial do estudo foi composta por 50 indivíduos com idade igual ou maior a 19 anos, de ambos os sexos, dos quais 44 atendiam os critérios de exclusão e inclusão do estudo (Figura 2) e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). Vinte indivíduos completaram o estudo até o M72, sendo acompanhados em todos os momentos.

### Grupo Controle (GC)

O GC foi composto por 35 indivíduos normais segundo IMC, selecionados voluntariamente na comunidade universitária da UFSC, sem internação em ambiente hospitalar. Os critérios de inclusão para o início do estudo foram: indivíduos sem diagnóstico clínico de doença, com diagnóstico de normais para estado nutricional (IMC de 18,50 kg/m<sup>2</sup> a 24,99 kg/m<sup>2</sup>), e pareados em idade e sexo com o Grupo Bariátrico (GB). Os critérios de exclusão foram: presença de infecção; doença cardiovascular e/ou neurológica; insuficiência renal; anemia; doença psiquiátrica; em antibioticoterapia, uso de anti-inflamatórios, imunossupressores ou de fármacos para distúrbios lipídicos ou hormonais em 6 meses anteriores ao estudo; uso de suplemento nutricional, história de alcoolismo, fumantes e fora do ciclo menstrual em mulheres.

### Grupo Bariátrico (GB)

O GB foi composto de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica de *Y* de *Roux*, avaliados em diferentes momentos: pré-cirúrgico (período basal) e período pós-cirúrgico (6, 12, 24 e 72 meses), conforme o tempo decorrido da cirurgia (Figura 2). Os critérios de inclusão foram: apresentar IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ou ter o IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> com alguma comorbidade associada no período pré-operatório, e realizar gastroplastia BGYR no HU/UFSC. Os critérios de exclusão para o início do estudo foram: presença de transtorno psíquico grave; doença renal; presença de infecção grave; ter hábito de fumar; possuir dependência alcoólica ou de fármacos; em uso de antibioticoterapia, imunossupressores e/ou anti-inflamatório e gravidez. Nos demais momentos do estudo os mesmos critérios de exclusão foram considerados.

### 4.3 PROTOCOLO DO ESTUDO

Dados referentes à identificação dos pacientes, como: etnia, sexo, data de nascimento, naturalidade, nacionalidade, estado civil, escolaridade, profissão, telefones, endereço e referências para contato; antropometria, consumo alimentar e resultados da coleta de sangue dos períodos M0, M6, M12 e M24 (dados coletados no período de 2007 a 2009), foram obtidos através de consulta em banco de dados. Em 72 meses após a cirurgia (M72), foram obtidas novas informações dos pacientes, os dados clínicos e antropométricos em ambiente ambulatorial (APÊNDICE B). As coletas de amostras sanguíneas para as dosagens bioquímicas foram realizadas por profissionais capacitados no laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). O projeto da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos da UFSC - #072/06 (ANEXOS B, C D) e foi registrado no *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* (ANZCT: ANZCT1210000905066). Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), contrato número: COM 14191/2007-7.

### 4.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

#### 4.4.1 Diagnóstico Nutricional

A avaliação do estado nutricional foi realizada pelo cálculo do IMC, definido como peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (WHO, 1995), para tanto foram obtidos o peso e altura do indivíduo. O peso corporal foi aferido com auxílio de uma balança digital modelo PL 180, marca Filizola® (Indústrias Filizola S/A, São Paulo-SP, Brasil), com capacidade máxima de 180 kg e precisão de 0,01 kg, apoiada sobre uma superfície rígida. O peso foi aferido com o indivíduo descalço ou com meias finas, utilizando roupas leves, permanecendo de pé, parado, no centro da plataforma, com o peso do corpo distribuído uniformemente entre os pés. O valor obtido foi registrado em quilogramas (kg) (WHO, 1995).

A altura foi aferida com auxílio de um estadiômetro anexado à balança, com 200 cm. O indivíduo estava descalço ou com meias finas, usando poucas roupas, com o peso distribuído em ambos os pés, braços soltos ao lado do corpo, costas, nádegas e calcanhares encostados na tábua vertical de medida. A posição da cabeça foi orientada de modo



que a linha de visão permaneça perpendicular ao corpo e paralela ao solo. A medida foi aferida com o avaliador em inspiração profunda, com uma aproximação de 0,1 cm. A referência para a mensuração foi o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (WHO, 1995). O valor obtido foi registrado em metros (m). O estado nutricional foi classificado pelos pontos de corte definidos pela WHO (2006), conforme o Quadro 1.

**Quadro 1.** Classificação internacional de baixo peso, sobrepeso e obesidade para adultos de acordo com o IMC.

<b>Diagnóstico Nutricional</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Baixo peso	< 18,50
Eutrofia	18,50 – 24,99
Sobrepeso (pré-obesidade)	25,00 – 29,99
Obesidade grau I	30,00 – 34,99
Obesidade grau II	35,00 – 39,99
Obesidade grau III	> 40,00

Fonte: WHO, 2006

#### 4.4.2 Percentual de perda de peso total e reganho de peso

O percentual de perda de peso total (%PPT) foi obtido a partir da diferença entre o peso pré-cirúrgico no momento M0 e o peso pós-cirúrgico nos demais momentos do estudo (M6, M12, M24 e M72), de acordo com o seguinte cálculo:

$$(\%PPT) = \frac{(\text{Peso pré-cirúrgico} - \text{Peso pós-cirúrgico}) \times 100}{\text{Peso pré-cirúrgico}}$$

O reganho de peso foi calculado em percentual de ganho de peso (%PRP) relativo ao menor peso pós-operatório entre os períodos M6, M12, M24 e M72. Posteriormente os pacientes foram classificados: peso estável (quando o reganho de peso foi inferior a 15% em relação ao menor peso dos momentos da pesquisa ou quando houve perda de peso em relação ao mesmo) ou reganho de peso (quando houve ganho de peso superior a 15% em relação ao menor peso dos períodos da pesquisa) (ODOM et al., 2010).

#### 4.4.3 Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar foi obtido por meio da aplicação de um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo (QFA), validado para população brasileira (SICHERI; EVERHART, 1998) (APÊNDICE C). Este instrumento foi aplicado em M0 M6, M12, M24 e M72 por um indivíduo treinado.

Os dados obtidos com a aplicação do QFA foram transformados em um dia habitual para fornecer uma estimativa média de consumo diário. Através deste, foi avaliado a ingestão alimentar de vitamina C,  $\beta$ -caroteno e vitamina E, sendo computados os valores correspondentes à suplementação prescrita aos pacientes do grupo bariátrico, quando esses relataram fazer uso. Conforme protocolo hospitalar, os pacientes no pós-operatório devem fazer uso contínuo do suplemento *Centrum* (*Centrum*<sup>®</sup> WYETH-WHITEHALL Ltda, São Paulo, SP, Brazil), na dosagem de 60 mg/dia de vitamina C, 3000  $\mu$ g/dia de  $\beta$ -caroteno e 30 mg/dia de vitamina E.

As composições dos nutrientes: vitamina C,  $\beta$ -caroteno e vitamina E, assim como a composição energética da dieta tiveram como referência padrão para os cálculos a Tabela de Composição de Alimentos do *Department of Agriculture of the United States* (USDA, Washington/DC, USA). Após o cálculo dos valores de vitaminas contidos no dia alimentar, foi feito o ajuste em relação ao valor total de calorias da dieta (WILLETT; STAMPFER, 1986).

#### 4.5 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

O sangue venoso periférico foi coletado dos participantes em jejum por 12 horas e sem a ingestão de bebida alcoólica nas 24 horas antecedentes. A coleta foi realizada por profissionais da área da enfermagem, no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário - HU/UFSC.

Foram utilizados três *vacutainers*, sem anti-coagulante, mais um *vacutainer* com anticoagulante (do inglês *Ethylenediamine tetraacetic acid*) ou ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), onde foram coletados e armazenados aproximadamente 16 ml do sangue dos participantes. Quando necessário, para a obtenção do soro, plasma e hemácia, as amostras foram centrifugadas (centrífuga modelo 5702 - *Eppendorf*<sup>®</sup>, Hamburg-Hamburg, Germany) a 3500 rpm por 10 min. Em seguida, as amostras foram transferidas para tubos tipo *eppendorfs*,

previamente identificados, e congeladas sob temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$  ou nitrogênio líquido ( $-170^{\circ}\text{C}$ ) para posterior determinação, de acordo com cada metodologia em análise.

As amostras (GSH, CAT e TBARS) foram armazenadas em nitrogênio líquido e analisadas posteriormente no Laboratório de Ecofisiologia Respiratória da UFSC. E as amostras para a determinação de vitamina C,  $\beta$ -caroteno, e vitamina E foram armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  e posteriormente transportadas em nitrogênio líquido para a determinação no Laboratório de Nutrição Experimental da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/MG.

#### **4.5.1 Glutathiona Reduzida (GSH)**

A concentração de GSH no sangue total foi determinada de acordo com o método de Anderson (1985), usando reagente de Elmann (DTNB: 2-ácido nitrobenzóico). Foram adicionados 200  $\mu\text{L}$  de sangue total em 800  $\mu\text{L}$  de ácido tricloroacético (TCA - 12%), para posterior centrifugação do extrato ácido a 5000 g por 5 minutos sob a temperatura de  $5^{\circ}\text{C}$ . Ossobrenadantes do extrato ácido foram adicionados em tampão contendo 0,25 mM DTNB em 0,1 M  $\text{Na}_2\text{PO}_4$ , pH 8,0, e a formação do âniontiolato foi determinada a 412 nm durante um tempo de dois minutos. Os resultados foram expressos em  $\mu\text{mol/mL}$  de glutathiona reduzida.

#### **4.5.2 Catalase (CAT)**

A atividade da CAT foi determinada em hemácias hemolisadas utilizando o método descrito por Aebi (1984). Este método mede a velocidade de decomposição do peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) em 240 nm durante 60 segundos pela enzima presente na amostra. Para esta determinação foi utilizada uma solução de  $\text{H}_2\text{O}_2$  10 mM em tampão fosfato 50 mM, pH 7,0, que foi preparada e titulada no dia da análise, à qual foi adicionada a amostra. O valor da constante de velocidade da atividade da enzima (k) foi calculado nos segundos iniciais. Foi utilizado espectrofotômetro GBCUV/VIS modelo 916 (Sidney, NSW, Austrália). Todas as amostras foram analisadas em duplicata e os valores expressos em  $\text{mmol H}_2\text{O}_2/\text{min/mL}$ .

#### **4.5.3 Substâncias Reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)**

A determinação da peroxidação lipídica foi realizada através do

TBARS, e medida no plasma. O método usado para avaliar o dano celular baseia-se em Ohkawa, Oshishi e Yagi (1979) e Bird e Draper (1984). Foram utilizados 500  $\mu$ L de plasma. As substâncias que reagem ao ácido tiobarbitúrico determinadas pela avaliação endógena da oxidação lipídica. Para precipitar o plasma foi adicionado o TCA a 12% e agitado vigorosamente por cinco segundos (1 mL de TCA 12% para 100  $\mu$ L da amostra). Em seguida, foram incubados por 60 minutos a 100°C na presença de 0,9 mL de tampão Tris-HCL 60 mM, pH 7,4 (0,1 mM DPTA) e 1 mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,73%. Após a incubação, o material foi resfriado durante 30 minutos a 5°C, e posteriormente centrifugado por 5 minutos a 5000 g. A leitura foi realizada em 535 nm, em espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney, NSW, Australia), sendo as amostras analisadas em triplicata e os valores expressos em nmol/mL.

#### 4.5.4 Vitamina C

A determinação da concentração de vitamina C foi realizada no soro, por reação colorimétrica com 2,4-dinitrofenilhidrazina e leitura no comprimento de onda de 520 nm. No preparo da amostra, foram adicionados 4 mL de ácido tricloroacético (5%) a 1 mL de soro. Após fazer a centrifugação em centrífuga refrigerada por 10 min a 2500 rpm, foram retirados 0,3 mL do sobrenadante (em triplicata) para um tubo de ensaio e foram adicionados 0,1 mL do reagente de cor (DTC – dinitrofenilhidrazina+ tiouréia+ sulfato de cobre). Após 4 horas de reação em banho de água a 37°C foi adicionado 0,5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 65%. Após 20 minutos ao abrigo da luz, foi realizada leitura em espectrofotômetro UV-Vis Q-108U (*Quimis*<sup>®</sup> Aparelhos Científicos Ltda., Diadema-SP, Brasil). A concentração de vitamina C foi determinada por meio de uma curva de calibração (BESSEY, 1960) e os resultados expressos em mg/dL.

#### 4.5.5 $\beta$ -caroteno e Vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol)

As concentrações de  $\beta$ -caroteno e vitamina E foram determinadas no soro. A extração do material foi realizada de acordo com as seguintes etapas: no preparo das amostras foram misturados 0,5 mL de soro em 1 mL de etanol, agitando-se a mistura em *vortex* por 1 minuto. Após, foi adicionado 1 mL de hexano e agitado por 2 minutos em *vortex* e em seguida a mistura foi centrifugada a 3000 rpm por 10 minutos a 4°C. Após essa centrifugação, foi retirado 0,5 mL do

sobrenadante, que foi colocado em outro tubo para secar em nitrogênio ( $N_2$ ) e reconstituído com 0,5 mL de fase móvel ou metanol para injeção em HPLC (*High Performance Liquid Chromatography* – modelo 10AT VP, *Shimadzu Co.*, *Nakagyo-Kyoto*, Japão), em coluna ODS2 (*Spherisorb*, 5  $\mu$ ). Foi utilizada a fase móvel de metanol/diclorometano/acetonitrila (10:20:70) em fluxo de 1 mL/min, com detecção UV/VIS. Os picos de  $\beta$ -caroteno e  $\alpha$ -tocoferol foram anotados no comprimento de onda de 325 e 292 nm, respectivamente. As concentrações foram calculadas por meio de padrão externo de  $\alpha$ -tocoferol e de  $\beta$ -caroteno (ARNAULD et al., 1991). Vitamina E os e a Vitamina E corrigida os resultados foram expressos em  $\mu$ mol/mg. O  $\beta$ -caroteno os resultados foram expressos em  $\mu$ mol/L.

Para realizar a correção do valor sérico de vitamina E, foram determinados os valores de colesterol total e triglicerídeos, conforme proposto por Nagaya et al. (1998). A técnica propõe o ajuste da vitamina E e a quantidade de lipídeos total para determinação do *status* sanguíneo da vitamina E, uma vez que, quando as concentrações séricas de lipídios aumentam, a vitamina E parece separar-se do compartimento da membrana celular e juntar-se às frações circulantes de lipoproteínas, resultando em elevação das concentrações séricas de vitamina E durante situações de hiperlipidemia (SOKOL et al., 1985; KISAKOL et al., 2002).

Os ésteres de colesterol foram hidrolisados pela enzima colesteroesterase, o colesterol livre e os ácidos graxos. A lipase da lipoproteína promove a hidrólise dos triglicérides, liberando glicerol, que é convertido, pela ação da glicerolquinase, em glicerol-3-fosfato. A intensidade da cor vermelha formada na reação final, obtida por meio do espectrofotômetro automático, modelo Digital UV-VIS Q-108U (*Quimis*<sup>®</sup> Aparelhos Científicos Ltda., Diadema-SP, Brasil), é diretamente proporcional à concentração do colesterol e triglicerídeos, respectivamente (Colesterol *Liquiform*<sup>®</sup> e Triglicérides *Liquiform*<sup>®</sup>, *Labtest Diagnostica S/A*, Lagoa Santa-MG, Brasil). Os resultados foram expressos em mg/dL.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados sob a forma de tabelas, com as variáveis descritas em média, desvio padrão da média com intervalo de confiança de 95% (IC) (distribuição simétrica) ou mediana e intervalo interquartil (distribuição assimétrica), além do valor máximo e valor

mínimo. O valor quantitativo da diferença entre as médias nos momentos foi descrito como diferença entre as médias e seguido de IC de 95%. As variáveis categóricas foram descritas em categorias de frequência (%).

Para avaliação da distribuição dos dados foi aplicado o teste de normalidade de *Kolmogorov-smirnov*. Quando a distribuição dos dados foi normal foi aplicado teste *t-Student* para comparar o GC e o GB no momento basal (M0), quando os dados apresentaram uma distribuição não simétrica foi utilizado teste de *Mann-Whitney*. Para verificar as diferenças entre os diferentes momentos (M0, M6, M12, M24 e M72) foi utilizado ANOVA de medidas repetidas, seguido do teste *pos hoc* de Bonferroni ou teste de *Friedman*, seguidos do teste *post hoc* de Wilcoxon com correção de Bonferroni. Para os todos os testes, foi adotado o nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ).

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa *Microsoft Office Excel 2010*<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Posteriormente, a análise estatística foi realizada no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., 2006, Chicago, IL, USA) versão 16.0 para *Windows*.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ARTIGO CIENTÍFICO

#### **Efeito do BGYR sobre marcadores de estresse oxidativo em adultos, acompanhamento de 6 anos**

##### **Resumo**

**Introdução:** O *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR) tem sido eficaz para perda de peso e diminuição das comorbidades, no entanto, pode exercer efeitos nos marcadores de estresse oxidativo, diminuindo as defesas antioxidantes.

**Objetivo:** Avaliar o efeito da cirurgia bariátrica pelo sobre os marcadores sanguíneos de estresse oxidativo em longo prazo, após 72 meses de cirurgia.

**Método:** Estudo clínico, de coorte prospectivo, que avaliou 20 pacientes submetidos ao BGYR no momento (M) pré-cirúrgico (M0), 6 (M6), 12 (M12), 24 (M24) e 72 (M72) meses após a cirurgia, além de um grupo controle composto por 35 adultos normais para o peso pelo índice de massa corporal (IMC) avaliados uma única vez.

**Resultados:** A média de idade dos participantes ao final do estudo foi de  $47 \pm 8,42$  anos, sendo que 20% apresentavam alguma comorbidade. A média de IMC anterior à BGYR foi de  $45,71 \pm 6,97 \text{ kg/m}^2$ , sendo que este diminuiu 38% entre o M0 até 24° mês ( $17,51 \pm 5,50 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) e tornou a aumentar aproximadamente 12%, quando se comparou M12 com 24° mês ( $p < 0,001$ ), 52% apresentaram ganho de peso significativo em 72 meses. As concentrações séricas de vitamina C aumentaram ao longo do estudo ( $p < 0,001$ ), assim como as concentrações de vitamina E corrigida por triglicérido (TG) e colesterol total (CT) ( $p < 0,001$ ). O  $\beta$ -caroteno diminuiu progressivamente até o 72° mês pós-cirúrgico ( $p = 0,008$ ). Glutathione reduzida (GSH) e a catalase (CAT) diminuíram nos primeiros até 24° mês, mas não mostrou diferença aos 72 meses em relação ao M0. As concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – *Thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) diminuíram a partir do 12° mês até o 24° mês em relação ao M0 ( $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ ), observando-se valores

semelhantes ao M0, no 72º mês ( $p= 0,114$ ). **Conclusão:** Os marcadores GSH, CAT e TBARS retornaram aos valores basais 72 meses após BGYR, indicando estresse oxidativo, em parte devido ao reganho de peso, e ou pela diminuição de defesa antioxidante,  $\beta$ -caroteno.

**Palavras-chave:** Obesidade, *Bypass* gástrico em *Y* de *Roux*, Antioxidante, Estresse oxidativo.



## **Introdução**

A obesidade é considerada um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, pela *World Health Organization* (WHO) (1). É fator determinante de morbidade e de desordem obesogênica (2), assim como para desenvolver doenças como diabetes *mellitus*, aterosclerose, hipertensão e doenças coronarianas (3,4).

Investigações sugerem que a obesidade é um estado de estresse oxidativo crônico (5,6), sendo que este pode ser consequência ou exercer uma função causal (5,6,7). Devido ao desequilíbrio, pró e antioxidantes, tem sido proposto a hipótese que o estresse oxidativo, pode estar envolvido na relação entre a obesidade e suas comorbidades(8,9,10). Considerando a relação entre a RI e desenvolvimento de doenças como *diabetes mellitus* tipo 2 e esteatose hepática (8,11).

Tanto a obesidade, quanto o estresse oxidativo, parecem ser resultantes do acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo e acompanhados por inflamação de baixo grau e hipóxia (12), de modo que, sugere-se que a diminuição de tecido adiposo inflamado e do estresse oxidativo auxilie no tratamento da síndrome metabólica (13).

A cirurgia bariátrica (CB) tem se mostrado eficiente para alguns indivíduos na perda de peso e na diminuição dos parâmetros de estresse oxidativo, ao menos nos primeiros meses após a realização da cirurgia (14,15). Entretanto, deficiência de vitaminas com uma função antioxidante, tais como a vitamina C, vitamina E e  $\beta$ -caroteno, pode ser uma complicação pós-operatória, sendo a gravidade proporcional à extensão da redução na área de absorção e que não está relacionada apenas com a ingestão dietética (16,17).

O estresse oxidativo parece aumentar a partir do segundo ano após a cirurgia em relação pré-operatório (18), e estudos de acompanhamento em longo prazo para tais parâmetros são escassos. Assim, pretende-se avaliar o efeito da CB pelo *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGRY) sobre os marcadores sanguíneos de estresse oxidativo em longo prazo, após 72 meses (6 anos) de cirurgia.

## **Material e Métodos**

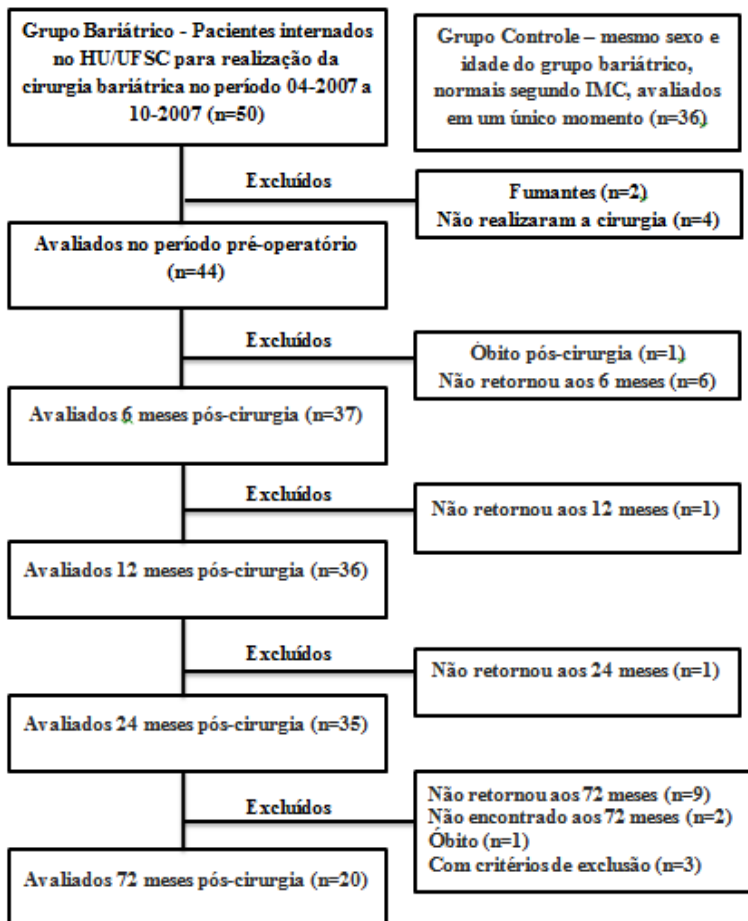
### ***Delimitação do estudo***

Estudo clínico, de coorte prospectivo, realizado entre abril de 2007 a novembro de 2014 no Hospital Universitário da Universidade

Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (#072/06) e registrado no *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* (ANZCT: ANZCTR1210000905066). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### ***Sujeitos***

O estudo iniciou com 85 indivíduos distribuídos em dois grupos, o Grupo Controle (GC) e o Grupo Bariátrico (GB). O GC, foi avaliado em um único momento e composto de 35 sujeitos normais para o peso (5 sexo masculino, 30 sexo feminino), com valores médios de: 39,3 ± 1,5 anos de idade, peso de 59,2 ± 1,7 kg e Índice de Massa Corporal (IMC) de 22,18 ± 0,36 anos, kg/m<sup>2</sup>. Os critérios de inclusão para o GC foram: indivíduos sem diagnóstico clínico de doença, com diagnóstico de normais para estado nutricional (IMC de 18,50 kg/m<sup>2</sup> a 24,99 kg/m<sup>2</sup>), e pareados em idade e sexo com o Grupo Bariátrico (GB). Os critérios de exclusão foram: presença de infecção; doença cardiovascular e/ou neurológica; insuficiência renal; anemia; doença psiquiátrica; em antibioticoterapia, uso de anti-inflamatórios, imunossupressores ou de fármacos para distúrbios lipídicos ou hormonais em 6 meses anteriores ao estudo; uso de suplemento nutricional, história de alcoolismo, fumantes e fora do período do ciclo menstrual em mulheres. No GB foram selecionados 50 obesos internados para realização da cirurgia bariátrica. Excluídos os que não atendiam os critérios de inclusão (2) ou que não realizaram a cirurgia (4), 37 pacientes foram selecionados. Os critérios de inclusão para o GB foram: apresentar IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> ou ter o IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> com alguma comorbidade associada no período pré-operatório, e realizar a BPYR no HU/UFSC. Os critérios de exclusão para o GB foram: presença de transtorno psíquico grave; doença renal; presença de infecção grave; ter hábito de fumar; possuir dependência alcoólica ou de fármacos; em uso de antibioticoterapia, imunossupressores e/ou anti-inflamatório e gravidez. Os pacientes foram avaliados no período pré-cirúrgico, denominado período basal (M0) e no período pós-cirúrgico (M6, M12, M24 e M72 meses). Durante os momentos do estudo houve 24 perdas por desistência (n= 17), óbitos (n= 2), enquadramento nos critérios de exclusão ao longo do estudo (n= 3) ou perda de seguimento (n= 2), conforme o tempo decorrido da cirurgia (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma da amostra.

### *Avaliação Nutricional*

Para avaliar a evolução do estado nutricional estabeleceu-se o diagnóstico pelo IMC (19). O peso foi aferido com balança modelo PL 180 (Filizola® S/A, São Paulo, SP, Brasil), com precisão de 100 g. A altura foi medida com um estadiômetro acoplado à balança, com

especificidade de 0,01 m (20). O percentual de perda de excesso de peso (%PEP) foi calculado (21) para verificar a evolução ponderal do peso, sendo considerado o peso no momento basal, o peso mínimo alcançado no pós-operatório e o último peso avaliado (M72), sendo os dois últimos parâmetros utilizados para calcular o percentual de reganho ponderal, que foi considerado significativo quando maior que 15%, conforme proposto por Odom et al. (2010) (22). Para a avaliação do consumo calórico, consumo de vitamina C, de  $\beta$ -caroteno e vitamina E foi utilizado questionário de frequência alimentar semiquantitativo validado para população brasileira (23). A composição energética da dieta assim como a composição dos nutrientes: vitamina C,  $\beta$ -caroteno e vitamina E, tiveram como referência padrão para os cálculos a Tabela de Composição de Alimentos do *Department of Agriculture of the United States* (USDA, Washington/DC, USA) (24), sendo computados os valores correspondentes à suplementação prescrita aos pacientes do GB, contendo 60 mg/dia de vitamina C, em 3000  $\mu$ g/dia de  $\beta$ -caroteno e 30 mg/dia de vitamina E., quando esses relataram fazer uso do suplemento utilizado como parte do protocolo hospitalar no pós cirúrgico (Centrum<sup>®</sup> WYETH-WHITEHALL Ltda, São Paulo, SP, Brazil).

### ***Marcadores de estresse oxidativo***

O sangue venoso periférico foi coletado dos participantes em jejum por 12 horas (utilizados *vacutainers*, sem anti-coagulante, e *vacutainer* com anticoagulante ácido - EDTA). Quando necessário, para a obtenção do soro, plasma e hemácia, as amostras foram centrifugadas e transferidas para tubos tipo *eppendorfs*, previamente identificados, e congeladas sob a temperatura de -80°C em nitrogênio líquido (-170°C) para posterior determinação em duplicata ou triplicata, de acordo com as seguintes metodologias:

#### ***Glutathiona Reduzida (GSH)***

A concentração no sangue total foi determinada pelo método de Anderson (25), usando reagente de Elmann (DTNB: 2-ácidonitrobenzóico) a 412 nm durante um a dois minutos. Os resultados foram expressos em  $\mu$ mol/mL de glutathiona reduzida.

#### ***Catalase (CAT)***

A atividade da CAT foi determinada nas hemácias (hemolisados)

pelo método descrito por Aebi (26). Este método mede a velocidade de composição do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) em 240 nm durante 60 segundos pela enzima presente na amostra. A solução fresca de  $H_2O_2$  10 mM em tampão fosfato 50 mM, pH 7.0 foi utilizada para esta determinação. Foi utilizado espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney, NSW, Austrália), e os resultados expressos em mmol  $H_2O_2$ /min/mL.

#### *Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS-thiobarbituric acid reactive substances)*

A determinação da peroxidação lipídica foi medida no plasma. O teste usado para avaliar indiretamente o dano celular foi descrito por Ohkawa, Oshishi e Yagi (1979) (27) e Bird e Draper (1984) (28). Para precipitar o plasma foi adicionado o TCA a 12% e agitado vigorosamente por cinco segundos (1 mL de TCA 12% para 100  $\mu$ L da amostra). Em seguida, foram incubados por 60 minutos a 100°C na presença de 0,9 mL de tampão Tris-HCL 60 mM, pH 7,4 (0,1 mM DPTA) e 1 mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,73%. Após, o material foi resfriado durante 30 minutos a 5°C, e posteriormente centrifugado. A leitura foi realizada em 535 nm, em espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney, NSW, Australia), sendo a amostra realizada em triplicata e os resultados expressos em nmol/mL de plasma.

#### *Vitamina C*

A concentração de vitamina C foi determinada no soro e obtida pela reação colorimétrica com 2,4-dinitrofenilhidrazina e posterior leitura espectrofotométrica no comprimento de onda de 520 nm em espectrofotômetro UV-Vis Q-108U UV-Vis Q-108U (Quimis® Aparelhos Científicos Ltda., Diadema-SP, Brasil). Resultados expressos em mg/dL (29).

#### *$\beta$ -caroteno e vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol)*

Foram determinadas no soro por meio do *High Performance Liquid Chromatography*, modelo 10AT VP (Shimadzu Co., Japão), em coluna ODS2 (Spherisorb, 5 micra). Utilizou-se a fase móvel de metanol/ diclorometano/ acetonitrila (10: 20: 70) em fluxo de 1 mL/min, com detecção UV/VIS. Os picos de  $\beta$ -caroteno e  $\alpha$ -tocoferol foram anotados nos comprimentos de onda de Os picos de  $\beta$ -caroteno e tocoferol foram anotados no comprimento de onda de 325 e 292 nm,

respectivamente, sendo os resultados expressos em  $\mu\text{M}$ . (30). O valor sérico da vitamina E foi corrigido pelo colesterol total e triglicerídios (31). O colesterol total e triglicerídios foram determinados por meio de kits enzimáticos comerciais: Colesterol Liquiform<sup>®</sup> e Triglicérides Liquiform<sup>®</sup> (Labtest Diagnostica S/A, Lagoa Santa, MG, Brasil).

### ***Análise estatística***

Anteriormente a análise estatística foi aplicado teste de normalidade e homogeneidade dos dados *Kolmogorov Smirnov*, sendo então aplicado o teste estatístico apropriado. Variáveis categóricas foram apresentadas por frequência (%). Os resultados de variáveis contínuas foram expressos em média e desvio padrão da média com intervalo de confiança (IC) de 95%, quando apresentavam distribuição simétrica, e mediana e intervalo interquartil, seguido de valor máximo e valor mínimo quando a distribuição era assimétrica. O valor quantitativo da diferença entre as médias nos momentos foi descrito como diferença entre as médias e seguido de IC de 95%. A diferença entre médias do grupo controle com o grupo bariátrico, no momento basal, foi observada pelo teste *t-Student* ou teste de *Mann-Whitney*. Para verificar as diferenças entre as média nos momentos do estudo foi utilizado ANOVA de medidas repetidas, seguido do teste de *Bonferroni* ou teste de *Friedman*, seguido do teste *Wilcoxon* com correção por *Bonferroni*. O valor mínimo de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

### ***Dados clínicos e de consumo alimentar***

Foram acompanhados 20 pacientes submetidos ao BGYR nos cinco momentos do estudo: M0, M6, M12, M24 e M72. A média de idade dos participantes ao final do estudo foi de  $47 \pm 8,42$  anos (IC 34 - 66), dos quais 16 (80%) eram do sexo feminino. Destes, no período basal 13 (65%) pacientes apresentavam comorbidades associadas, sendo que ao final do estudo apenas 4 (20%) apresentavam alguma comorbidade. No momento 72 meses (seis anos) após a BGYR, 45% ( $n = 9$ ) dos pacientes já não estavam utilizando a suplementação vitamínica prescrita para o pós-operatório.

O peso ponderal dos pacientes após 72 meses de BGYR foi em média  $37,81 \pm 15,86$  kg ( $p < 0,001$ ). O percentual de perda de peso no M72 foi de  $30,3 \pm 9,5\%$ . A média de IMC anterior à BGYR era de 45,71

$\pm 6,97 \text{ kg/m}^2$ , sendo que este diminuiu aproximadamente 38% entre o momento basal até 24<sup>o</sup> mês, ou seja,  $17,51 \text{ kg/m}^2$  (IC 13,61 - 21,42,  $p < 0,001$ ) e tornou a aumentar aproximadamente 12%, quando comparado ao 24<sup>o</sup> mês ( $p < 0,001$ ). No final do estudo, a diferença média para o IMC era de  $14,10 \text{ kg/m}^2$  (IC 9,89 - 18,30), ou seja, o IMC era 30% menor que no período basal ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

De todos os pacientes avaliados, apenas um (5%) apresentou diminuição do peso ponderal em relação ao menor peso após o BGYR. Todos os outros 19 pacientes (95%) apresentaram em média ganho de peso de, aproximadamente, 10,21 kg (IC 7,22 - 13,20) em relação ao 24<sup>o</sup> mês ( $p = 0,001$ ). Destes, metade 10 (52%) apresentaram ganho de peso significativo, isto é, superior a 15% relativo ao seu menor peso durante o período pós-operatório. A média de consumo calórico, no 72<sup>o</sup> meses, diminuiu significativamente em relação ao período basal (563,32 kcal; IC 96,92 - 1029,72 kcal,  $p = 0,011$ ), e se manteve estável em relação ao 24<sup>o</sup> mês ( $p = 0,802$ ) (Tabela 1).

Os pacientes apresentaram ingestão dietética de vitamina E, teve um aumento de aproximadamente 17,30 mg/d (IC 5,05 - 29,55) em 72 meses quando comparada com o período basal ( $p = 0,030$ ). Embora a média de ingestão de  $\beta$ -caroteno tenha sido maior (1.481,50  $\mu\text{g/d}$ ; IC 418,55 - 3.381,55) aos 72 meses após a cirurgia que no período basal, essa diferença não foi significativa ( $p = 0,229$ ). O consumo de vitamina C, diminuiu cerca de 97,85 mg/d (IC 35,80 - 231,54) do período basal para o último momento do estudo, no entanto, não houve diferença significativa entre as médias ( $p = 0,314$ ), para esta vitamina (Tabela 2).

### ***Marcadores de estresse oxidativo***

A GSH não foi diferente no GB, quando comparado com o GC, no momento basal ( $p = 0,119$ ). Em relação ao GB durante os momentos do estudo, a GSH diminuiu aos 6 meses ( $p = 0,030$ ) retornando, no entanto, as valores basais em 72 meses ( $p = 0,627$ ) (Tabela 3).

**Tabela 1.** Indicadores nutricionais de peso, índice de massa corporal (IMC) e percentual de perda de peso (PPP) do grupo bariátrico, no momento basal e após o *Bypass* em Y de Roux.

Variáveis	Grupo Bariátrico (n = 20)					
	Momento Basal	Momentos pós-cirurgia				
	M0 (mês)	M6 (meses)	M12 (meses)	M24 (meses)	M72 (meses)	
Peso	123,36 ± 24,49 <sup>a</sup>	89,29 ± 23,19 <sup>a</sup>	78,85 ± 19,10 <sup>b</sup>	76,45 ± 16,86 <sup>b</sup>	85,55 ± 19,86 <sup>c</sup>	
(kg)	(111,90 - 134,83)	(78,44 - 100,15)	(69,91 - 87,79)	(68,55 - 84,34)	(76,25 - 94,84)	
IMC	45,71 ± 6,97 <sup>a</sup>	33,01 ± 7,05 <sup>a</sup>	29,11 ± 5,12 <sup>b</sup>	28,20 ± 3,85 <sup>b</sup>	31,61 ± 5,34 <sup>c</sup>	
(kg/m <sup>2</sup> )	(42,45 - 48,97)	(29,71 - 36,32)	(26,71 - 31,51)	(26,39 - 30,00)	(29,22 - 34,11)	
PPP	-	28,07 ± 6,24 <sup>a</sup>	36,19 ± 6,32 <sup>a</sup>	37,80 ± 7,18 <sup>a</sup>	30,34 ± 9,59 <sup>b</sup>	
(%)	-	(25,16 - 31,00)	(33,24 - 39,15)	(34,42 - 41,16)	(25,85 - 34,83)	

Média ± Desvio padrão (Intervalo de confiança de 95%). ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo *testepost hoc* - Bonferroni. Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística significativa (p<0,05).



**Tabela 2.** Consumo alimentar do grupo bariátrico, no momento basal e após o *Bypass* em *Y de Roux*.

Variáveis	Grupo Bariátrico (n = 20)				
	Momento Basal	Momentos pós-cirurgia			
	M0 (mês)	M6 (meses)	M12 (meses)	M24 (meses)	M72 (meses)
Energia	3090,87±933,00 <sup>a</sup>	1488,83±375,23 <sup>b</sup>	1832,11±405,35 <sup>b</sup>	2225,92±617,61 <sup>b,c</sup>	2527,55±626,99 <sup>c</sup>
(kcal)	(2654,21-3527,53)	(1313,22-1664,45)	(1642,41-2021,82)	(1936,87-2514,97)	(2234,11-2820,99)
Vitamina C	338,33±32,67 <sup>a</sup>	271,36±50,57 <sup>b</sup>	292,24±46,71 <sup>b</sup>	292,71±108,54 <sup>a,b</sup>	234,73±70,76 <sup>b</sup>
(mg/dia)	(323,04- 353,62)	(247,69-295,03)	(270,38-314,10)	(241,91-343,51)	(201,61-267,84)
Vitamina E	4,98±1,70 <sup>a</sup>	33,36±0,93 <sup>b</sup>	34,28±2,03 <sup>b</sup>	35,11±3,32 <sup>b</sup>	22,70 ± 1,98 <sup>c</sup>
(mg/dia)	(4,19-5,78)	(32,91-33,81)	(33,33-35,22)	(33,56-36,66)	(21,78 - 23,63)
β-caroteno	4359,15±409,43 <sup>a</sup>	6393,83±729,86 <sup>b</sup>	5759,36±371,26 <sup>b</sup>	5326,34±1594,29 <sup>a,b</sup>	5868,39±532,60 <sup>b</sup>
(µg/dia)	(4167,53-4550,77)	(6052,24-6735,41)	(5585,61-5933,12)	(4580,19-6072,49)	(5619,12-6117,66)

Média ± Desvio padrão (Intervalo de confiança de 95%). ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste *post hoc* - Bonferroni. Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística significativa (p< 0,05).

A atividade da CAT no GC não foi significativamente diferente do GB no M0 ( $p = 0,644$ ). Ao longo no estudo, no GB, a atividade da CAT diminuiu somente no 24º mês ( $p = 0,057$ ), em relação ao momento basal. Após este período observou-se novamente um aumento, retornando aos valores basais em 72 meses ( $p = 0,881$ ) (Tabela 3).

As concentrações de TBARS foram significativamente aumentadas no GB em comparação com GC, no momento basal ( $p < 0,001$ ). No GB, houve diminuição significativa nas concentrações de TBARS a partir do 12º mês até o 24º mês em relação ao período basal ( $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ , respectivamente). Porém, no 72º mês observou-se aumento da concentração de TBARS ( $p = 0,114$ ) retornando a valores semelhantes ao basal (Tabela 3).

No momento basal, a concentração sérica de vitamina C era significativamente menor no GB que no GC ( $p < 0,001$ ). No GB, houve aumento de aproximadamente 1,22 mg/dL (IC 0,84 - 1,58) das concentrações séricas de vitamina C em 72 meses do pós-cirúrgico quando comparados ao basal ( $p < 0,001$ ). Esse aumento foi progressivo até o 12º mês do pós-cirúrgico, observando-se uma diminuição nessas concentrações em 24 meses ( $p < 0,001$ ) e novamente um aumento em 72 meses ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

A concentração sérica de  $\beta$ -caroteno foi significativamente menor no GB ( $p < 0,001$ ) quando comparados ao GC, no período basal. No GB, depois de observado um aumento não significativo no 6º mês do pós-operatório (0,54  $\mu\text{mol/L}$ , IC 0,0-1,59,  $p = 1,000$ ), as concentrações séricas desse nutriente diminuíram significativamente até o 72º mês em relação ao momento basal (0,46  $\mu\text{mol/L}$ ; IC 0,09 - 0,82,  $p = 0,008$ ) (Tabela 4).

As concentrações de vitamina E foram significativamente diminuídas nos momentos M12 ( $p = 0,011$ ), M24 ( $p = 0,040$ ) e M72 ( $p = 0,009$ ) em relação ao M0. A concentração de vitamina E corrigida pelos lipídeos (colesterol e triglicérides) no momento basal, foram inferiores ( $p = 0,002$ ) no GB em relação ao GC (Tabela 4). No GB essa concentração foi maior no 6º mês (2,09  $\mu\text{mol/mg}$ , IC 0 - 8,22,  $p = 0,012$ ), e no 72º mês ( $p < 0,001$ ) quando comparada ao basal. Isto era esperado, uma vez que, as concentrações de colesterol total e triglicérido tenham diminuído significativamente em 72 meses ( $p = 0,003$  e  $p < 0,001$ , respectivamente) (Tabela 4).

**Tabela 3.** Concentrações sanguíneas dos marcadores de estresse oxidativo: glutatona reduzida (GSH), catalase (CAT) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) nos grupos controle (GC) e bariátrico (GB) ao longo do estudo.

Variáveis	Grupo Bariátrico (n = 20)					
	Grupo Controle (n = 35)		Momentos pós-cirurgia			
	M0 (mês)	M6 (meses)	M12 (meses)	M24 (meses)	M72 (meses)	
GSH (µmol/ mL) <sup>2c</sup>	1,15 <sup>a</sup> (0,82-1,52)	1,00 <sup>a</sup> (0,84 - 1,28)	0,83 <sup>b</sup> (0,65 - 1,00)	0,84 <sup>a,b,c</sup> (0,76 - 1,19)	0,90 <sup>a,b,c,d</sup> (0,76 - 1,05)	0,99 <sup>a,b,c,e</sup> (0,92 - 1,12)
CAT (mmol)	14,02 <sup>a</sup>	11,56 <sup>2a</sup>	14,19 <sup>a,b</sup>	14,11 <sup>a,b,c</sup>	10,06 <sup>d</sup>	12,20 <sup>a,b,c,e</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min/mL) <sup>2c</sup>	(10,16-19,20)	(8,39 - 18,75)	(10,44 - 21,15)	(12,57 - 15,62)	(8,43 - 12,03)	(11,55 - 14,80)
TBARS (mmol/mL) <sup>1,§</sup>	3,95 ± 2,52 <sup>a</sup> (3,12 - 4,78)	19,44 ± 7,39 <sup>a</sup> (15,98 - 22,90)	17,89 ± 12,42 <sup>a,b</sup> (12,08 - 23,71)	4,52 ± 2,69 <sup>c</sup> (3,26 - 5,78)	10,38 ± 3,33 <sup>d</sup> (8,82 - 11,93)	14,55±1,17 <sup>a,b,e</sup> (13,10 - 15,09)

<sup>1</sup>GC vs GB no M0: Média ± desvio padrão (Intervalo de confiança de 95%) e teste *t-Student*.

<sup>2</sup>GC vs GB no M0: Mediana (Intervalo Interquartil: P25°, P75°) e teste de *Mann-Whitney*.

GB= M0 vs M6 vs M12 vs M24 vs M72: <sup>§</sup> ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste *post hoc* - Bonferroni.

GB= M0 vs M6 vs M12 vs M24 vs M72: <sup>c</sup> Teste de *Friedman*, seguido pelo teste *post hoc* de *Wilcoxon* corrigido por *Bonferroni*. Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística significativa (p < 0,05).

**Tabela 4.** Concentrações séricas dos marcadores de estresse oxidativo: vitamina C,  $\beta$ -caroteno, vitamina E, vitamina E-coriçada (Vit. E-c), colesterol total (CT), triglicérides (TG) no grupo controle (GC) e grupo bariátrico (GB) ao longo do estudo.

Variáveis	Grupo Bariátrico (n = 20)						
	Momento Basal	M0 (meses)	M6 (meses)	M12 (meses)	M24 (meses)	M72 (meses)	M72 (meses)
Vitamina C (mg/dL) <sup>§</sup>	1,21 $\pm$ 0,53 <sup>a</sup> (1,06 - 1,42)	0,61 $\pm$ 0,24 <sup>a</sup> (0,46 - 0,72)	0,95 $\pm$ 0,43 <sup>b</sup> (0,75 - 1,16)	1,60 $\pm$ 0,28 <sup>c</sup> (1,47 - 1,73)	0,35 $\pm$ 0,06 <sup>d</sup> (0,32 - 0,37)	1,82 $\pm$ 0,42 <sup>c,e</sup> (1,62 - 2,02)	1,82 $\pm$ 0,42 <sup>c,e</sup> (1,62 - 2,02)
$\beta$ -caroteno ( $\mu$ mol/L) <sup>§§</sup>	1,97 $\pm$ 1,16 <sup>a</sup> (1,58 - 2,35)	0,81 $\pm$ 0,5 <sup>a</sup> (0,57 - 1,04)	1,35 $\pm$ 1,34 <sup>ab</sup> (0,72 - 1,98)	0,27 $\pm$ 0,14 <sup>c</sup> (0,21 - 0,34)	0,10 $\pm$ 0,05 <sup>d</sup> (0,08 - 0,13)	0,35 $\pm$ 0,24 <sup>c,e</sup> (0,24 - 0,46)	0,35 $\pm$ 0,24 <sup>c,e</sup> (0,24 - 0,46)
Vitamina E ( $\mu$ mol/mg) <sup>§§</sup>	25,39 $\pm$ 5,43 <sup>a</sup> (23,53 - 27,26)	25,12 $\pm$ 7,54 <sup>a</sup> (21,59 - 28,65)	27,20 $\pm$ 11,16 <sup>a</sup> (21,98-32,43)	17,89 $\pm$ 2,69 <sup>b,c</sup> (16,63 - 19,15)	17,09 $\pm$ 3,56 <sup>b,c</sup> (15,42 - 18,76)	16,10 $\pm$ 4,19 <sup>b</sup> (15,04 - 18,96)	16,10 $\pm$ 4,19 <sup>b</sup> (15,04 - 18,96)
Vit. E-c ( $\mu$ mol/mg) <sup>§§</sup>	0,009 $\pm$ 0,003 <sup>a</sup> (0,008 - 0,010)	0,007 $\pm$ 0,002 <sup>a</sup> (0,006 - 0,008)	0,011 $\pm$ 0,006 <sup>b</sup> (0,009 - 0,014)	0,007 $\pm$ 0,001 <sup>a,c</sup> (0,006 - 0,008)	0,005 $\pm$ 0,003 <sup>a,c,d</sup> (0,004 - 0,006)	0,017 $\pm$ 0,004 <sup>c,e</sup> (0,015 - 0,019)	0,017 $\pm$ 0,004 <sup>c,e</sup> (0,015 - 0,019)
CT (mg/dL) <sup>2§</sup>	207,42 $\pm$ 41,05 <sup>a</sup> (193,82 - 221,02)	244,84 $\pm$ 91,46 <sup>a</sup> (202,08-287,64)	145,55 $\pm$ 22,93 <sup>b</sup> (134,82 - 156,29)	158,39 $\pm$ 28,35 <sup>c</sup> (145,12 - 171,66)	149,81 $\pm$ 53,65 <sup>d</sup> (124,70 - 174,92)	161,55 $\pm$ 51,36 <sup>e</sup> (137,22 - 185,59)	161,55 $\pm$ 51,36 <sup>e</sup> (137,22 - 185,59)
TG (mg/dL) <sup>1e</sup>	78,90 <sup>a</sup> (38,53-108,88)	147,28 <sup>a</sup> (102,70-165,57)	90,80 <sup>b</sup> (76,84 - 112,76)	98,88 <sup>b,c</sup> (72,77 - 121,65)	84,77 <sup>b,d</sup> (53,76 - 114,36)	66,04 <sup>e</sup> (47,36 - 85,28)	66,04 <sup>e</sup> (47,36 - 85,28)

<sup>1</sup>GC vs GB no M0: Média  $\pm$  desvio padrão (Intervalo de confiança de 95%) e teste *t-Student*.

<sup>2</sup>GC vs GB no M0: Mediana (Intervalo Interquartil: P25°, P75°) e teste de *Mann-Whitney*.

GB= M0 vs M6 vs M12 vs M24 vs M72: <sup>§</sup>ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de *Bonferroni*.

GB= M0 vs M6 vs M12 vs M24 vs M72: <sup>e</sup>Teste de *Friedman*, seguido pelo teste de *Wilcoxon*.

Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ).

## Discussão

A cirurgia do BGYR promove significativa perda de peso ponderal, principalmente no primeiro ano de pós-cirúrgico, com redução do ritmo de perda após esse período. No entanto, a recuperação do peso após BGYR não é incomum, ocorrendo entre 5% a 40% dos casos (32). Neste estudo, observou-se diminuição ponderal significativa nos dois primeiros anos após a cirurgia, com perda de peso mais intensa nos primeiros seis meses de pós-operatório. No entanto, mais da metade dos pacientes (52%) apresentaram reganho de peso significativo decorridos 6 anos da cirurgia, isto é, superior a 15% em relação ao menor peso pós-operatório. Da mesma maneira, Odom et al. (2010) (22) verificaram que 15% dos pacientes operados com o BGYR apresentaram reganho no tempo médio de 28 meses de cirurgia, utilizando o mesmo ponto de corte. No estudo longitudinal de Sjöström et al (2004) (33) a perda de peso aos 6 meses foi de 33%, chegando a 38% aos 12 meses. Posteriormente, houve redução progressiva nesses valores, sendo que em 10 anos tiveram um reganho de peso de aproximadamente 30% do valor total perdido. Embora a perda de peso seja o principal parâmetro para avaliar o sucesso da cirurgia e o reganho deste seja preocupante, ainda não está estabelecido, a partir de qual nível de reganho de peso haverá comprometimento dos parâmetros metabólicos diminuídos com o BGYR. O valor médio de IMC, ao final deste estudo, ainda indicava que os pacientes tinham diagnóstico de obesidade classe I (19), no entanto, para pacientes bariátricos são considerados adequados valores inferiores a 35 kg/m<sup>2</sup> para aqueles indivíduos que tinham IMC pré-operatório menor que 50 kg/m<sup>2</sup>. E, no caso de indivíduos super obesos (IMC acima de 50 kg/m<sup>2</sup>), espera-se que seja atingido IMC inferior a 40 kg/m<sup>2</sup> no pós-operatório (34).

A obesidade tem sido associada ao estresse oxidativo (5,35), uma vez que nos obesos, o *status* antioxidante parece estar diminuído e os danos celulares causados pelas espécies reativas aumentadas (9,12,35,36,37). No entanto, os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o desequilíbrio oxidativo não estão claros. Uma das possibilidades está relacionada às próprias alterações do tecido adiposo nos obesos, que quando é acometido por acúmulo excessivo de gordura, secreta predominantemente adiponectinas pró-inflamatórias, hipóxia e aumento do estresse oxidativo (9,38). Neste estudo houve um aumento calórico após 6 anos da cirurgia, e este aumento pode ser pelo consumo de lipídeos. Assim, outro possível mecanismo para explicar o excesso de produção de EROS em obesos relaciona-se com a hiperglicemia, o alto

consumo de gorduras aumenta ácidos graxos livres circulantes, tidos como responsáveis por gerar produção excessiva de  $H_2O_2$  em níveis mitocondriais, aumentando à inflamação e diminuindo as defesas antioxidantes (39). Evidência recente de um estudo com ratos e adipócitos humanos sugere que o EO possa exercer um papel causal na desordem obesogênica, uma vez que o excesso de EROS parece estimular a lipogênese (40). Deste modo, espera-se haver melhora no estresse oxidativo com a perda de peso, e conseqüentemente, o estresse oxidativo possa ser uma terapêutica para evitar o aumento ou reganho de peso.

Neste estudo, assim como na literatura (10,35,37,39), os pacientes obesos após a cirurgia tinham a capacidade antioxidante não enzimática significativamente menor que o GC, uma vez que, as concentrações sanguíneas de antioxidantes como a vitamina C,  $\beta$ -caroteno, vitamina E corrigida e a GSH no momento basal foram inferiores às do GC. Também a enzima antioxidante CAT encontrava-se diminuída no GB quando comparado ao GC. A peroxidação lipídica medida pelo TBARS foi significativamente maior nos indivíduos obesos, o que pode sugerir a presença de desequilíbrio entre pró e antioxidantes. Como o tecido adiposo está envolvido em muitas das hipóteses que relacionam a obesidade ao EO (9,38), espera-se que com a perda de peso haja diminuição de estresse oxidativo, dado que neste estudo foi possível avaliar essa associação.

De maneira geral neste estudo os pacientes submetidos ao BGYR apresentaram uma melhora nos parâmetros de estresse oxidativo, que pode ser associado à perda de peso, principalmente nos primeiros 6 meses pós operatório, uma vez que a concentração sérica de vitamina C e vitamina E corrigida foi maior neste período e a peroxidação lipídica medida pelo TBARS diminuiu significativamente. No M6 somente a GSH não apresentou melhora, pois diminuiu mesmo com a perda de peso acentuada deste momento, o que pode ser explicado pela restrição calórica, e, principalmente de proteínas e aminoácidos precursores, comumente observadas em pacientes submetidos à BGYR, que compromete a síntese de GSH (41). Em 12 meses de estudo o peso continuou a diminuir, mas os parâmetros de estresse apresentaram o mesmo comportamento do M6, exceto para  $\beta$ -caroteno que diminuiu neste período, GSH, CAT e vitamina E corrigida mantiveram-se estáveis. Outros estudos (15,42,43,44) mostraram resultados similares em curto prazo, como o que avaliou, em 12 meses, 20 pacientes submetidos também ao BGYR e observou que, associado à perda de peso, houve diminuição na peroxidação lipídica (medida por

malondilaldeído - MDA) e aumento plasmáticos de CAT, no entanto o mesmo estudo encontrou resultados diferentes para o comportamento da GSH, que ao contrário do observado nos pacientes deste estudo, houve aumento da GSH naquela população (42). Da mesma maneira, ao avaliar 28 pacientes operados pela técnica de bandagem, o estudo observou que com a perda de peso houve aumento de GSH em 12 meses e diminuição da peroxidação lídica, medida por MDA (15). Estudo semelhante, com 22 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, também observou diminuição na peroxidação lipídica (MDA) e aumento de algumas vitaminas antioxidantes devido à perda de peso nos primeiros meses após a cirurgia (43). As concentrações de TBARS mostraram-se diminuídas em relação ao pré-operatório de indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica via aberta ou laparoscópica, após seis meses de operação, pela técnica restritiva da banda gástrica (44).

No entanto, neste acompanhamento de longo prazo, as melhoras observadas nos primeiros momentos do pós-cirúrgico, quanto a perda de peso e diminuição do estresse oxidativo não foram preservadas em 24° e 72° meses de cirurgia. Ao contrário, observou-se retorno de alguns parâmetros de estresse semelhantes ao momento basal e reganho de peso em alguns pacientes.

A GSH aumentou a partir do M24 até o M72, que pode ser explicado pelo aumento progressivo da ingestão energética e possivelmente de proteínas. A enzima antioxidante CAT diminuiu em 24 meses e aumentou novamente em 72 meses, sabendo que essa enzima é uma heme proteína e depende da biodisponibilidade de ferro no organismo, essas alterações podem ter ocorrido pelo consumo inadequado de ferro heme e do *status* de ferro no organismo, que é comprometido pelo BPGY (45,46,47), no entanto, neste estudo não foi avaliado esse parâmetro para fins de comparação. É relevante observar que o aumento desses dois parâmetros antioxidantes, a CAT e GSH, em 72 meses não indicam necessariamente diminuição do estresse, uma vez que às concentrações séricas mostraram-se iguais a quando esses indivíduos eram obesos mórbidos, valores não comparáveis ao GC. De acordo com este resultado, a peroxidação lipídica aumentou a partir do 24° mês, e aos 72 meses pós-cirúrgico, os valores de TBARS eram semelhantes ao basal. São escassos os acompanhamentos de longo prazo, a partir de 12 meses, para esses marcadores de estresse oxidativo, o que dificulta uma análise comparativa com estudos similares. No entanto, estudo avaliando a peroxidação lipídica por outro marcador (malondilaldeído), identificou que a massa visceral total, após ajuste

para o total de gordura corporal, está relacionada com o aumento do estresse oxidativo (48), o que pode ser um dos motivos dos pacientes deste estudo terem apresentado retorno do estresse, uma vez que em mais da metade foi observado ganho de peso. Outro fator relevante é que o consumo calórico começou a aumentar após 12 meses de cirurgia, mantendo este aumento até o final do estudo. Mesmo sendo o consumo calórico menor do que aquele observado anteriormente à cirurgia observa-se que este *superávit* calórico pode contribuir para o aumento do estresse na obesidade.

As concentrações de  $\beta$ -caroteno diminuíram progressivamente a partir do 6 mês e tiveram um aumento não significativo em 72 meses. Sendo que, ao final do estudo, as concentrações sanguíneas desse antioxidante estavam abaixo do esperado para adultos saudáveis em 35% dos nossos pacientes (49). Estudo que avaliou deficiências nutricionais após o BGRY verificou deficiência de  $\beta$ -caroteno em 56,8% dos pacientes em média oito anos após BGRY (50). Da mesma forma que em outro estudo que acompanhou 75 pacientes por cinco anos após o BGRY ou derivação bilio pancreática, observou que nos pacientes submetidos à derivação bilio pancreática, houve uma diminuição nas concentrações sanguíneas de  $\beta$ -caroteno e trans- $\beta$ -caroteno, no entanto, ao contrario do observado neste estudo os pacientes submetidos ao BGRY tiveram um aumento significativo para os mesmos marcadores, em acompanhamento médio de 18 meses de pós-cirúrgico (51).

A vitamina C e a vitamina E corrigida por triglicerídeos e colesterol, tiveram um aumento significativo nas suas concentrações séricas em 72 meses, quando comparadas com o período basal. O aumento da vitamina E corrigida é esperado quando há diminuição de triglicerídeos e colesterol sanguíneos, como aconteceu nestes pacientes. Essa relação se dá, pois quando as concentrações séricas de lipídios aumentam a vitamina E parece separar-se do compartimento da membrana celular e juntar-se às frações circulantes de lipoproteínas, resultando em elevação das concentrações séricas de vitamina E durante situações de hiperlipidemia (52), situação em que se encontravam os pacientes deste estudo quando eram extremamente obesos no momento anterior à cirurgia. Da mesma maneira, estudo que avaliou o *status* de algumas vitaminas após o BGRY ou duodenal *switch*, observou um aumento significativo da vitamina E quando este nutriente foi corrigido pelos lipídeos (53). Quanto à vitamina C nossos resultados foram diferentes dos encontrados por estudo que avaliou as concentrações dessa vitamina no período pós-cirúrgico de um ano, onde houve diminuição nas concentrações deste nutriente e observou-se que havia



maior deficiência de ácido ascórbico conforme ocorria o aumento do IMC, independente da suplementação de vitaminas, dieta e idade (54).

O reganho de peso evidenciado em alguns pacientes após 72 meses de cirurgia, pode em parte explicar a presença de estresse oxidativo. No entanto, outros fatores como o aumento da ingestão alimentar depois de passado os primeiros meses do pós-cirúrgico devem ser considerados, que 45% dos pacientes informaram não seguir mais a prescrição da suplementação vitamínica. Há de se considerar a possibilidade do suplemento vitamínico não ter sido ingerido da forma prescrita, ou seja, em dose insuficiente para individualidade bioquímica de cada um, no entanto, isto não pode ser avaliado neste estudo, sendo uma das limitações.

Em conclusão, embora os marcadores de estresse oxidativo tenham diminuído nos primeiros anos após BGYR, observa-se que as concentrações de TBARS aumentaram decorridos 72 meses, e a enzima antioxidante CAT, assim como o tripeptídeo GSH retornou a valores semelhantes aos encontrados nos mesmos indivíduos quando eram obesos mórbidos. Além disso, como uma das hipóteses de relação entre EO e obesidade é a indução da lipogênese pelo aumento de EROs, o controle do estado antioxidante pode ser relevante para prevenir o reganho de peso em pacientes bariátricos.

**Acknowledgements:** Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), contrato número: COM 14191/2007-7.

**Conflito de Interesse:** Os autores declaram que não tem conflito de interesse.

## Referências

1. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva: WHO, 2000. 894p.
2. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Mouw VKT, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; **355**: 763-778.
3. Kopelman, PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;

**404**(6778): 635-643.

4. Neves AL, Couto L. Cardiovascular risk in overweight/obese and lean hypertensive patients. *Revista Port Cardiol* 2014; **33**(4): 223-228.

5. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Inter J Obes* 2006; **30**: 400-418.

6. Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk SA, Berrouiguet AY, Tessier Cet al. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *Nutr Metabo Cardiovasc Dis* 2011; **21**: 792-799.

7. Savini I, Catarini MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano, L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci* 2013; **14**(5): 10497-10538.

8. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **23**: 365-367.

9. García EA. Obesidade, tecido adiposo e resistência à insulina. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 2012; **46**(2): 183-194.

10. Warolin J, Coenen KR, Kantor JL, Whitaker LE, Wang L, Acra SA, et al. The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy black and white American youth. *Pediatr Obes* 2014; **9**(1): 43-52.

11. Park K, Gross M, Lee D, Holvoet P, Himes JH, Shikany JM et al. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. *Diabetes Care* 2009; **32**(7):1302-1307, 2009.

12. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal Het al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; **17**(1): 4-12.

13. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; **114**: 1752-1761.

14. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson C, Simper SC, Wayne Det al. Long-term mortality after bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; **35**: 753-761.
15. De Tursi Ríspoli L, VázquezTarragón A, VázquezPrado A, Sáez Torno G, Mahmoud IsmailA, Bruna Esteban M et al. Relación del estrés oxidativo y pérdida de peso obtenida em pacientes obesos mórbidos mediante cirugía bariátrica con la técnica del cruce duodenal. *Nutr Hosp* 2013; **28**(3):1085-1092.
16. Clements, R. H. et al. Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a university hospital setting. *Am J Surg*2006; **72**(12): 1196-1202.
17. Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF.The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan..*J Clin Periodontol* 2009; **36**(1): 18-24.
18. Dadalt C, Fagundes RL, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, de Freitas MB, Jordão Júnior AA. Oxidative stress markers in adults 2 years after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; **25**(5): 580-586.
19. World Health Organization. BMI classification.Geneva: WHO, 2006. Disponível em: <[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro\\_3html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro_3html)>. Acesso em 03 Fev. 2013.
20. World Health Organization. *Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995: 472p.
21. Deltel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg*, 2003; **13**(2):159-160.
- 22.Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zaremba DLet al. Behavioral Predictors of Weight Regain after Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2010; **20**: 349-356, 2010.
23. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake.*Nutr Res*1998; **18**:1649-1659.

24. United States Department of Agriculture(USDA).Disponível em: <<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>>. Acesso em: 06 jun. 2014.
25. Anderson MA. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol* 1985; **113**: 548-555.
26. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; **105**: 121-126.
27. Ohkawa H, Oshishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; **95**: 351-558, 1979.
28. Bird RP, Draper AH. Comparative studies on different methods of malondyaldehyde determination. *Methods Enzymol* 1984; **105**: 295-305.
29. Bessey OA. In: *Vitamin Methods*, New York: Academic Press, v. 1, p.303, 1960.
30. Arnaud J, Fortis I, Blachier S, Kia D, Favier A. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991; **572**(1-2): 103-116.
31. Nagaya T, Nakaya K, Yoshida I, Okamoto Y. Comparison of indices for serum vitamin E status in healthy subjects. *Clin Chim Acta* 1998; **276**: 103-108.
32. Higa K, Ho T, Tercero F, Yunus T, Boone KB. Laparoscopic Roux-en-Y bypass gástrico: 10 anos de follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2011; **7**: 516-525.
33. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen A. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; **6**: 2683-2693.
34. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahan MM et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and

American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; **19**(2): 337-372.

35. De Tursi Ríspoli L, Vázquez Tarragón A, Vázquez Prado A, Sáez Torno G, Mahmoud Ismail A, Gumbau Puchol V. Oxidative stress: a comparative study between normal and morbid obesity group population. *Nutr Hosp* 2013; **28**(3): 671-675.

36. Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Inter J Obes* 2004; **28**: 1197-1202.

37. Gaxiola-Robles R, Bitzer-Quintero OK, Méndez-Rodríguez LC, Labrada-Martagón V, García-González A, Ramírez-Jirano LJ et al. Lipid peroxidation and the response of the antioxidant defense system in the obese type 2 diabetic compared with the non-obese type 2 diabetic. *Nutr Hosp* 2013; **28**(6): 1905-1911.

38. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem* 2012; **68**: 701-711.

39. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin CT et al. Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* 2009; **119**: 573-581.

40. Chang YC, Yu YH, Shew JY, Lee WJ, Hwang JJ, Chen YH et al. Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human. *EMBO Mol* 2013; **5**: 1165-1179.

41. Faber P, Johnstone AM, Gibney ER, Elia M, Stubbs RJ, Duthie GG et al. The effect of rate of weight loss on erythrocyte glutathione concentration and synthesis in healthy obese men. *Clin Sci (Lond)* 2002; **102**: 569-577.

42. João Cabrera E, Valezi AC, Delfino VD, Lavado EL, Barbosa DS. Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2010; **20**(1): 42-49.

43. Kisakol G1, Guney E, Bayraktar F, Yilmaz C, Kabalak T, Ozmen D.

Effect of surgical weight loss on free radical and antioxidant balance: a preliminary report. *Obes Surg* 2002; **12**(6): 795-800.

44. Uzun H, Zengin K, Taskin M, Aydin S, Simsek G, Dariyerli N. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2004; **14**(5): 659-665.

45. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Antioxidant defences: endogenous and diet derived*. In: Free Radicals in Biology and Medicine. United States: Oxford University Press, 4<sup>a</sup> ed, 2007, p.79-186.

46. Alvarez-Leite J. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; **7**: 569-575.

47. Vargas-Ruiz AG, Hernández-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B<sub>12</sub> deficiency Anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2008; **18**(3): 288-293.

48. Gletsu-Miller N, Hansen JN, Jones DJ, Go YM, Torres WE, Ziegler TR et al. Loss of total and visceral adipose tissue mass predicts decreases in oxidative stress after weight-loss surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009; **17**(3): 439-446.

49. Huang GL, Yang L, Su M, Wang SK, Yin H, Wang JS, Sun GJ. Vitamin D<sub>3</sub> and beta-carotene deficiency is associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma - results of a case-control study in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; **15**(2): 819-823.

50. Dalcanale L, Oliveira CP, Faintuch J, Nogueira MA, Rondó P, Lima VM et al. Long-term nutritional outcome after gastric bypass. *Obes Surg*, 2010; **20**(2): 181-187.

51. Granado-Lorencio F, Simal-Antón A, Blanco-Navarro I, González-Dominguez T, Pérez-Sacristán B. Depletion of serum carotenoid and other fat-soluble vitamin concentrations following obesity surgery. *Obes Surg* 2011; **21**(10): 1605-1611.

52. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT, Engström M, Hanvold SE, Mala T et al. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr* 2009; **90**(1): 15-22.

53. Riess KP, Farnen JP, Lambert PJ, Mathiason MA, Kothari SN. Ascorbic acid deficiency in bariatric surgical population. *Surg Obes Relat Dis* 2009; **5**(1): 81-86.





## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cirurgia bariátrica mostrou-se eficaz na redução do peso e do consumo energético nos dois primeiros momentos do acompanhamento. No entanto, aos 72 meses mais da metade dos pacientes apresentavam reganho de peso e já havia aumentado o consumo de calorias relativo aos momentos M12 e M24 do pós-operatório, o que é preocupante, pois esses são fatores relevantes para o retorno das desordens associadas a obesidade.

Quanto aos marcadores de estresse oxidativo sugere-se que eles estão aumentados na obesidade, no entanto, a perda de peso não parece ser o único fator determinante para a melhora desses parâmetros, uma vez que se observou um retorno de alguns marcadores as concentrações basais como a peroxidação lipídica identificada pelo TBARS. Quanto à enzima CAT e o tripeptídeo GSH, que são determinantes na ação antioxidantes, em 72 meses as concentrações séricas mostraram-se iguais as presentes no momento em que esses indivíduos eram obesos mórbidos e diferem significativamente da população normal. Sugere-se que a cirurgia, mesmo sendo eficaz para perda de peso, não melhora em longo prazo esses parâmetros de estresse oxidativo. Quanto aos motivos para o retorno do estresse, o reganho de peso e aumento do consumo calórico, pode ser relevante. No entanto, isto não é bem esclarecido, uma vez que o estresse oxidativo é influenciado por outros fatores nutricionais e ambientais que não puderam ser controlados.

Neste estudo, observou-se melhora nas concentrações de vitamina C e de vitamina E corrigida pelo colesterol e triglicérides, e diminuição das concentrações do antioxidante  $\beta$ -caroteno. No entanto, essas concentrações podem ser influenciadas pelo uso adequado da suplementação e a dose prescrita, que muitas vezes precisa ser individualizada para ser suficiente. Esse aspecto é de difícil controle, o que impede avaliar se as concentrações séricas de antioxidantes estão sofrendo influência do consumo ou não do suplemento vitamínico relatado do paciente.

Como outras limitações deste estudo tiveram a perda de acompanhamento devido à característica longitudinal, o que já foi observado em estudos que avaliaram indivíduos em longo prazo após a BGYR, e o fato desta amostra ser selecionada por conveniência, visto que os resultados encontrados são para esta amostra.

Por fim, mais estudos prospectivos são necessários para fornecer orientações adequadas e identificar a deficiência de vitaminas

antioxidantes, além de individualizar a suplementação de nutrientes para controle do estresse oxidativo. Em estudos futuros sugere-se avaliar os marcadores sanguíneos de estresse oxidativo antes e após suplementação controlada de antioxidantes, para observar se as alterações são decorrentes da disponibilidade adequada desses nutrientes aos pacientes submetidos ao BGYR independente das alterações de peso.

## REFERÊNCIAS

AASHEIM, E. T. et al. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 1, p. 15-22, 2009.

ADAMS, T. et al. Long-term mortality after bypass surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 35, p. 753-761, 2007.

ADANS, K.F. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. **New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 763-778, 2006.

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, v. 105, p. 121-126, 1984.

AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Effects of solar radiation on cutaneous detoxification pathways. **Journal of Photochemistry and Photobiology Biology**, v. 63, n. 1-3, p. 61-69, 2001.

ALFADDA, A. A.; SALLAM, R. M. Reactive oxygen species in health and disease. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

ALVAREZ-LEITE, J.I. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 7, n. 5, p. 569-575, 2004.

ANDERSON, D. Antioxidant defenses against reactive oxygen species causing genetic and other damage. **Mutation Research**, v. 350, n.1, p. 103-108, 1996.

ANDERSON, E. J. et al. Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. **Journal of Clinical Investigation**, v.119, p. 573-581, 2009.

ANDERSON, M. A. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. **Methods in Enzymology**, v. 113, p.

548-555, 1985.

ARNAULD, J. et al. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 572, n. 1-2, p.103-116, 1991.

BALSANO, C.; ALISI, A. Antioxidant effects of natural bioactive compounds. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 26, p. 3063-3073, 2009.

BASTARD, J. P. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **European Cytokine Network**, v. 17, n. 1, p. 4-12, 2006.

BATISTA, E. S.; COSTA, A. G. V.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M. Adição da vitamina E aos alimentos: implicações para os alimentos e para a saúde humana. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 525-535, 2007.

BELTOWSKI, J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 39, n.2, p. 168-178, 2012.

BESSEY, O. A. In: **Vitamin Methods**, New York: Academic Press, v. 1, p.303, 1960.

BIRD, R.P.; DRAPER A. H. Comparative studies on different methods of malondyaldehyde determination. **Methods in Enzymology**, v.105, p. 295-305, 1984.

BLAND, J. S. The pro-oxidant and antioxidant effects of vitamin C. **Alternative Medicine Review**, v. 3, n. 3, p.170-173, 1998.

BONDIA-PONS, I.; RYAN, L.; MARTINEZ, J. A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 68, p. 701-711, 2012.

BOUGOULIA, M.; TRIANTOS, A.; KOLIAKOS, G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese

women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. **Hormones**, v.5, p. 192-199, 2006.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. VIGITEL - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF, 2011. Disponível em: <[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Abr/10/vigitel\\_100412.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Abr/10/vigitel_100412.pdf)>. Acesso em: 07 Abr. 2013.

BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; KIPP, A. Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1790, n. 11, p. 1555-1568, 2009.

BROLIN R. E. Critical analysis of results: weight loss and quality of data. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, n. 2, p. 577S-581S, 1992.

BUCHWALD, H. et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. **American Journal of Medicine**, v. 122, n. 3, p. 248-256, 2009.

CAMASTRA, S. et al. Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2. **Diabetologia**, v. 54, n. 8, p. 2093-2012, 2011.

CESARI, M. et al. Oxidative damage and platelet activation as new predictors of mobility disability and mortality in elders. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 8, n. 3-4, p. 609-619, 2006.

CHRYSOHOOU, C. et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**. v. 17, n. 8, p. 590-597, 2007

CHANG, Y. C. et al. Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human. **European Molecular Biology Organization**, v. 5, p. 1165-1179, 2013.

CLEMENTS, R. H. et al. Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a university hospital setting. **American Journal of Surgery**, v. 72, p. 1196-1202, 2006.

COHEN, R.V. et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. **Diabetes Care**, v. 35, n. 7, p. 1420-1428, 2012.

COOPER, R.G. Effect of tobacco smoking on renal function. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 124, n. 3, p. 261-268, 2006.

COLOSSI, F. G. et al. Need for multivitamin use in the postoperative period of gastric bypass. **Obesity Surgery**, v. 18, n. 2, p. 187-191, 2008.

CORREA, F.H.S. et al. Influência da gordura corporal no controle clínico e metabólico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 47, n. 1, p. 62-68, 2003.

COROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p. 15-23, 2013.

CUMMINS, D. E.; OVERDUIN, J.; FOSTER-SCHUBERT, K.E. Gastric Bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2608-2615, 2004.

DADALT, C. et al. Oxidative stress markers in adults 2 years after Roux-en-Y gastric bypass. **European Journal of Gastroenterology Hepatology**, v. 25, n. 5, p. 580-586, 2013.

DALCANALE, L. et al. Long-term nutritional outcome after gastric bypass. **Obesity Surgery**, v. 20, n. 2, p. 181-187, 2010.

D'AMBROSIO, D.N.; CLUGSTON, R.D.; BLANER, W. S. Vitamin A metabolism: an update. **Nutrients**, v. 3, n. 1, p. 63-103, 2011.

D'ARCHIVIO, M. et al. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 42, p. 70-78, 2012.

DAVIES, K.J. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. **International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life**, v. 50, p. 279-289, 2000.

DEL RIO, D.; STEWART, A. J.; PELLEGRINI, N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 15, n. 4, p. 316-328, 2005.

USDA (United States Department of Agriculture). Disponível em: <<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>>. Acesso em: 06 jun. 2014.

DE TURSI RÍSPOLI, L. et al. Relación del estrés oxidativo y pérdida de peso obtenida em pacientes obesos mórbidos mediante cirugía bariátrica con la técnica del cruce duodenal. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n.3, p.1085-1092, 2013a.

DE TURSI RÍSPOLI, L. et al. Oxidative stress: a comparative study between normal and morbid obesity group population. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n.3, p.672-675, 2013b.

EVANS, J. L. et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. **Endocrine Reviews**, v. 23, p. 599-622, 2002.

FABER, P. et al. The effect of rate of weight loss on erythrocyte glutathione concentration and synthesis in healthy obese men. **Clinical Science (London)**, v. 102, p. 569-577, 2002.

FERREIRA A. L.; MATSUBARA L.S. Radicais Livres: Conceitos, associação com doenças, defesa do sistema e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FIRUZI, O. et al. Parameters of oxidative stress status in healthy

subjects: their correlations and stability after sample collection. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 20, p. 139-148, 2006.

FOBI, M.A. et al. Choosing an operation for weight control, and the transected banded gastric bypass. **Obesity Surgery**, v.15, n. 1, p.114-121, 2005.

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, p. 1752-1761, 2004.

GALLAN, P. et al. Serum concentrations of B-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 59, p.1181-1190, 2005.

GARCÍA E. A. Obesidade, tecido adiposo e resistência à insulina. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, v.46, n. 2, p. 183-194, 2012.

GAXIOLA-ROBLES, R. et al. Lipid peroxidation and the response of the antioxidant defense system in the obese type 2 diabetic compared with the non-obese type 2 diabetic. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n. 6, p. 1905-1911, 2013.

GLETSU-MILLER, N. et al. Loss of total and visceral adipose tissue mass predicts decreases in oxidative stress after weight-loss surgery. **Obesity**, v. 17, n. 3, p. 439-446, 2009.

GRACIA-SOLANAS, J.A. et al. Metabolic syndrome after bariatric surgery. Results depending on the technique performed. **Obesity Surgery**, v. 21, n. 2, p. 179-185, 2011.

GRANADO-LORENCIO, F. et al. Depletion of serum carotenoid and other fat-soluble vitamin concentrations following obesity surgery. **Obesity Surgery**, v. 21, n. 10, p. 1605-1611, 2011.

GRUNE, T. Oxidants and antioxidative defense. **Human & Experimental Toxicology**, v. 21, p. 61-62, 2002.



HALLIWELL, B. Biochemistry of oxidative stress. **Society Transactions**, v. 35, p. 1147-1150, 2006.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2007. 936 p.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Antioxidant defences: endogenous and diet derived**. In: Free Radicals in Biology and Medicine. United States: Oxford University Press, 4<sup>a</sup> ed, 2007, p.79-186.

HAYES, J.D.; FLANAGAN, J.U.; JOWSEY, I. R. Glutathione transferases. **Annual Review of Pharmacology Toxicology**, v. 45, p. 51-88, 2005.

HIGA, K. et al. Laparoscopic Roux-en-Y bypass gástrico: 10 anos de follow-up. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 7, p. 516-525, 2011.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? **Arteriosclerosis Thrombosis and Vasccular Biology**, v. 23, p. 365-367, 2003.

HIGUCHI, M. et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. **Stem Cells and Development**, v. 22, n. 6, p.878-888, 2013.

HORVATH, T.L.; ANDREWS, Z.B.; DIANO, S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: roles for ROS. **Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM**, v. 20, n. 2, p.78-87, 2009.

HOUSTIS, N.; ROSEN, E. D.; LANDER, E. S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. **Nature**, v. 440, p. 944-948, 2006.

HUANG, G. L. et al. Vitamin D3 and beta-carotene deficiency is associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma - results of a case-control study in China. **The Asian Pacific Journal of Cancer**

**Prevention**, v. 15, n. 2, p. 819-823, 2014.

HWANG, E. S.; KIMB, G.H. Biomarkers for oxidative stress status of DNA, lipids, and proteins in vitro and in vivo cancer research. **Toxicology**, v. 229, p.1-10, 2007.

IOM (Institute of Medicine). **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids**. Washington, DC: National Academy Press, 2005. 1331p.

IOM (Institute of Medicine). **Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium and carotenoids**. Washington, DC: National Academy Press, 2000. 506p.

IYER, A. et al. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 6, n. 2, p.71-82, 2010.

JOÃO CABRERA, E. et al. Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity Surgery**, v. 20, n. 1, p. 42-49, 2010.

JOHANSEN, J. S. et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. **Cardiovascular Diabetology**, v. 4, p. 5, 2005.

JONES, D. P. Redefining oxidative stress. **Antioxidant Redox Signaling**, v. 8, p. 9-10, 2006.

KADIISKA, M. B. et al. Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl<sub>4</sub> poisoning. **Free Radical Biology Medicine**, v. 38, n.6, p.711-718, 2005.

KAHN, C. R. Banting Lecture: Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. **Diabetes**, v. 43, p. 1066-1084, 1994.

KANETO, H. et al. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance. **International Journal Biochemistry & Cell Biology**, v. 37, p. 1595-1608, 2005.

KARAOUZENE, N. et al. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 21, p. 792-799, 2011.

KELLY, T. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 9, p. 1431-1437, 2008.

KHADER, Y.S. et al. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 36, p. 18-24, 2009.

KIRSH, V. A. et al. Supplemental and Dietary Vitamin E, B-Carotene, and Vitamin C intakes and Prostate Cancer Risk. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, p. 245-254, 2006.

KISAKOL, G. et al. Effect of surgical weight loss on free radical and antioxidant balance: a preliminary report. **Obesity Surgery**, v.12, n.6, p.795-800, 2002.

KOLTERMAN, O.G. et al. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. **Journal of Clinical Investigation**, v. 65, p. 1272-1284, 1990.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 635-643, 2000.

KOWALTOWSKI, A. J. et al. Mitochondria and reactive oxygen species. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 47, n. 4, p. 333-343, 2009.

KUENNEN, M. R. Interaction between race and weight loss

intervention strategy: Effect on markers of inflammation and fat distribution in overweight women. **Obesity**, v. 20, p. 1335-1336, 2012.

LAGUERRE, M.; LOPEZ, G. L. J. et al. Widespread methods and new analytical approaches in antioxidant evaluation. **Biomedical Informatics Insights**, v. 20, n. 5, p. 328-332, 2009.

LEE, Y. K.; SHACTER, E. Oxidative stress inhibits apoptosis in human lymphoma cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 28, p. 19972-19798, 1999.

LEE, Y. K.; MOK, K. S.; HAN, S. Ozone-induced inactivation of antioxidant enzymes. **Biochimie**, v.85, n. 10, p. 947-952, 2003.

LELLI, J. L. et al. ATP converts necrosis to apoptosis in oxidant-injured endothelial cells. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 25, n. 6, p. 694-702, 1998.

LI, Y.; SCHELLHORN, H. E. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. **The Journal of Nutrition**, v. 137, p. 2171-2184, 2007.

LIMÓN-PACHECO, J.; GONSEBATT, M. E. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. **Mutation Research**, v.31, n. 1-2, p.137-147, 2009.

LIPINSKI, B. Hydroxyl Radical and its Scavengers in health and disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.11, p. 1-9, 2011.

LOBO, V.; PHATAK, A.; CHANDRA, N. Free radicals and functional foods: impact on human health. **Pharmacognosy Review**, v. 4, n. 8, p. 118-126, 2010.

MADDUX, B.A. et al. Production against oxidative stress induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of a-lipoic acid. **Diabetes**, v. 50, p. 404-410, 2001.

MALLET, R. T. et al. Pyruvate restores contractile function and antioxidant defenses of hydrogen peroxide-challenged myocardium. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 34, p. 1173-1184, 2002.

MATRANA, M. R.; DAVIES, W. E. Vitamin deficiency after gastric bypass surgery: a review. **Southern Medical Journal**, v. 102, n. 10, p.1025-1031, 2009.

MATTHEWS D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MCNULTY, H.; JACOB, R.F.; MASON, R.P. Biologic activity of carotenoids related to distinct membrane physicochemical interactions. **American Journal of Cardiology**, v. 101, n.10A, p. 20D-29D, 2008.

MECHANICK, J. I. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. **Endocrine Practice**, v. 19, n. 2, p. 337-372, 2013.

MEIGS, J. B. et al. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. **Diabetes Care**, v. 30, p. 2529-2535, 2007.

MLINAR, B.; MARC, J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. **Clinical Chemistry Laboratory Medicine**, v. 49, n.12, p. 1925-1935, 2011.

MOLNAR, D.; DECSI, T.; KOLETZKO, B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. **International Journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 28, p. 1197-1202, 2004.

MULLER, D.P.R. Vitamin E and neurological function. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 54, n. 5, p. 710-718, 2010.

MURRI, M. et al. Changes in oxidative stress and insulin resistance in morbidly obese patients after bariatric surgery. **Obesity Surgery**, v. 20, n. 3, p. 363-368, 2010.

NAGAYA, T. et al. Comparison of indices for serum vitamin E status in healthy subjects. **Clinica Chimica Acta**, v. 276, p. 103-108, 1998.

NAIDU, K. A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. **Nutrition Journal**, v.2, p.7, 2003.

NEVES, A. L.; COUTO, L. Cardiovascular risk in overweight/obese and lean hypertensive patients. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 14, p. 223-228, 2014.

NULTON-PERSON, A.C.; SZWEDA, L.I. Modulation of mitochondrial function by hydrogen peroxide. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, p. 23357-23361, 2001.

O'BRIEN, P. E. et al. The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band®): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. **Obesity Surgery**, v. 12, p. 652-660, 2002.

ODOM, J. et al. Behavioral Predictors of Weight Regain after Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 20, p. 349-356, 2010.

OHKAWA, H.; OSHISHI, N.; YAGI K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351-558, 1979.

OLUSI, S. O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. **International Journal of Obesity**, v. 26, p.1159-1164, 2002.

OLIVARES-CORICHI, I. M. et al. Oxidative stress present in the blood from obese patients modifies the structure and function of insulin. **Hormone and Metabolic Research**, v. 43, p. 748-753, 2011.

OPARA, E. C. et al. Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. **Metabolism**, v. 48, p. 1414-1447, 1999.

PADAYATTY, S. J. et al. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 22, n. 1, p. 18-35, 2003.

PARK, K. et al. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. **Diabetes Care**, v. 32, n. 7, p.1302-1307, 2009.

QATANANI, M.; LAZAR, M. A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. **Genes & Development**, v. 21, p. 1443-1455, 2007.

RAMOS, C. L. et al. Spin trapping evidence for myeloperoxidase-dependent hydroxyl radical formation by human neutrophils and monocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 12, p. 8307-8312, 1992.

RAFIGHI, Z. et al. Association of dietary vitamin C and e intake and antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. **Global Journal of Health Science**, v. 20, n. 5, p. 183-187, 2013.

RICE-EVANS, C. A.; GOPINATHAN, V. Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature neonates. **Essays in Biochemistry**, v. 29, p.39-63, 1995.

RIESS, K. P. et al. Ascorbic acid deficiency in bariatric surgical population. **Surgery Obesityand Related Diseases**, v. 5, n. 1, p. 81-86, 2009.

ROVER-JUNIOR, L. Sistema Antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.

RUBINO, F.; GAGNER, M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. **Annals of Surgery**, v. 236, p. 554-559, 2002.

SABER, A. A.; ELGAMAL, M. H.; MCLEOD, M. K. Bariatric surgery:

the past, present, and future. **Obesity Surgery**, v.18, n. 1, p. 121-128, 2008.

SAVINI, L. et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 5, p. 10497-10538, 2013.

SCHARADER, M.; FAHIMI, H.D. Peroxisomes and oxidative stress. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1763, n. 12, p. 1755-1766, 2006.

SEIFRIED, H. E. et al. A review of the interaction among dietary Journal of Nutritional antioxidants and reactive oxygen species. **Biochemistry**, v. 18, n. 9, p. 567-579, 2007.

SICHIERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v. 18, p. 1649-1659, 1998.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Physiology**, v. 82, n.2, p. 291-295, 1997.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European Journal of Biochemistry**, v. 215, p. 213-219, 1993.

SIES, H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. **The Journal of Nutrition**, v. 137, p. 1493-1495, 2007.

SIES, H.; STAHL, W. Vitamins E and C,  $\beta$ -carotene and other carotenoids as antioxidants. **The American Journal of Clinical**, v. 62, p. 315S-321S, 1995.

SINGH, U.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Vitamin E, Oxidative stress, and inflammation. **Annual Review of Nutrition**, v. 25, p.151-174, 2005.

SJÖSTRÖM, L.; LINDROOS, A.; PELTONEN, A. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 351, p. 2683-2693, 2004.

SLEDZINSKI, T. et al. Decrease in serum protein carbonyl groups



concentration and maintained hyperhomocysteinemia in patients undergoing bariatric surgery. **Obesity Surgery**, v. 19, n. 3, p. 321-326, 2009.

SLATER, G. H. et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 8, n. 1, p. 48-54, 2004.

SBCBM (Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica). **Consenso Bariátrico Brasileiro**. 2006. 17 p. Disponível em: [http://www.sbc.org.br/imagens/pdf/consenso\\_baraitrico\\_brasileiro.pdf](http://www.sbc.org.br/imagens/pdf/consenso_baraitrico_brasileiro.pdf). Acesso em 06 Jan. 2014

\_\_\_\_\_. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. **Cirurgia Bariátrica e Metabólica**. Disponível em: <<http://www.sbc.org.br/cbariatica.php?menu=0>>. Acesso em 06 jan. 2014.

SOKOL, R. J. et al. Vitamin E deficiency in adults with chronic liver disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 41, p. 66-72, 1985.

SOLÁ, E. et al. Activated protein C levels in obesity and weight loss influence. **Thrombosis Research**, v. 123, p. 697-700, 2009.

STADTMAN, E. R.; LEVINE, R. L. Protein Oxidation. **The New York Academy of Sciences**, v. 899, p. 191-208, 2000.

STEINBRENNER, H.; SIES, H. Protection against reactive oxygen by species selenoproteins. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1790, p. 1478-1485, 2009.

TINAHONES, F. J. et al. Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance. **Obesity (Silver Spring)**, v. 17, n. 2, p. 240-246, 2009.

TRABER, M.G.; FREI, B.; BECKMAN, J.S. Vitamin E revisited: do new data validate benefits for chronic disease prevention? **Current Opinion in Lipidology**, v. 19, n. 1, p. 30-38, 2008.

TRETTNER, L.; ADAM-VIZI, V. Inhibition of Krebs cycle enzymes by hydrogen peroxide: a key role of alpha-ketoglutarate dehydrogenase in limiting NADH production under oxidative stress. **Journal of Neuroscience**, v. 20, p. 8972-8979, 2000.

UZUN, H. et al. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. **Obesity Surgery**, v. 14, n. 5, p. 659-665, 2004.

UZUN, H. et al. Plasma protein carbonyl and thiol stress before and obesity after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. **Surgery**, v. 17, n. 10, p. 1367-1373, 2007.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, p. 44-84, 2007.

VARGAS-RUIZ, A. G.; HERNÁNDEZ-RIVERA, G.; HERRERA, M. F. Prevalence of iron, folate, and vitamin B<sub>12</sub> deficiency Anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity Surgery**, v. 18, n. 3, p. 288-293, 2008.

VINCENT, H.K.; TAYLOR, A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International Journal of Obesity**, v. 30, p. 400-418, 2006.

VIROONUDOMPHOL, D. et al. Erythrocyte antioxidant enzymes and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. **Southeast Asian Journal Tropical Medicine Public Health**, v. 31, p. 325-334, 2000.

WAROLIN, J. et al. The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. **Pediatric Obesity**, v. 9, n. 1, p. 43-52, 2014.

WEINER, R. et al. Outcome after laparoscopic adjustable gastric banding -8-year experience. **Obesity Surgery**, v. 13, n. 3, p. 427-434,

2003.

WHO (World Health Organization). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva: WHO, 2000. 894p.

\_\_\_\_\_. World Health Organization. **World health statistics 2011**. Geneva: WHO, 2011. 171p.

\_\_\_\_\_. World Health Organization. Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee**. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995. 472p.

\_\_\_\_\_. World Health Organization. **BMI classification**. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: <[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro\\_3html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro_3html)>. Acesso em 03 fev. 2013.

WILLET W.; STAMFER M. J. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. **American Journal of Epidemiology**, v. 124, p. 17-27, 1986.

ZELKO, I. N.; MARIANI, T. J.; FOLZ, R. J. Superoxide dismutase multigene Family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD 3) gene structures, evolution, and expression. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 33, p. 337-349, 2002.



## APÊNDICES

### APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do adulto participante: \_\_\_\_\_

As informações contidas neste documento têm o objetivo de firmar por escrito, mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que se submeterá, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1. Título do trabalho: Aspectos odontológicos e nutricionais de indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica - Hospital Universitário/UFSC. Objetivo: Avaliar a condição bucal e nutricional, dos familiares e dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica antes e após a intervenção cirúrgica.

2. Títulos dos Sub-Projetos:

a) Cirurgia Bariátrica: efeitos em longo prazo sobre os marcadores de estresse oxidativo e resistência insulínica. Objetivos: Avaliar o estresse oxidativo e a resistência a insulina após 6 anos da cirurgia bariátrica.

b) Marcadores inflamatórios, antioxidantes não enzimáticos e o estado de saúde bucal em pacientes após 6 anos de cirurgia bariátrica. Objetivo: Avaliar o efeito da cirurgia bariátrica sobre os marcadores inflamatórios, antioxidantes não enzimáticos e o estado de saúde bucal, após 6 anos de gastroplastia com *Bypass* em *Y* de *Roux*.

3. Justificativa: Escolheu-se esta população, devido à inexistência de programas preventivos e de assistência direcionados a ela. Espera-se que o presente estudo possa contribuir com a obtenção de informações relativas tanto a condição bucal quanto ao estado nutricional dos participantes, além de contribuir para a formulação apropriada de políticas públicas e desenvolvimento de ações de assistência para a coletividade.

5. Procedimentos realizados no estudo: O estudo será desenvolvido através de dados obtidos com a realização dos seguintes procedimentos: questionário de frequência alimentar; medidas corporais como peso, altura e circunferências corporais; coleta de sangue para a determinação de micronutrientes (vitamina C,  $\beta$ -caroteno e vitamina E), marcadores de estresse oxidativo e inflamação.

6. Desconforto ou risco: Nenhum tipo de risco é esperado neste tipo de pesquisa, pois será realizada dentro das normas de segurança, ou seja, usando material descartável e coletas por pessoal qualificado. Os

métodos que serão utilizados são indolores e não geram desconforto ao participante.

7. Benefícios do estudo: Através do presente estudo o participante será beneficiado com informações sobre a condição nutricional e bucal, além de ser informado sobre como evitar eventuais problemas futuros relacionados à nutrição e a odontologia. Contribuir com a comunidade científica que, atualmente, dispõe de poucos estudos de coletividade referentes à correlação do estado nutricional com a condição bucal, especialmente em relação a esta população. Além disto, poderá contribuir na formulação apropriada de políticas públicas e desenvolvimento de ações de assistência para os mesmos.

8. Informações: Os pesquisadores assumem o compromisso de fornecer informações atualizadas obtidas durante o estudo, ainda que estas possam afetar a vontade do indivíduo em continuar participando. Os resultados obtidos na pesquisa serão utilizados somente para fins de publicações científicas e/ ou cursos, palestras e aulas.

9. Aspecto legal: Este projeto foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, atendendo às resoluções 196/96, 251/97 e 292/99 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde – Brasília – DF.

10. Garantia de sigilo: A participação do voluntário neste estudo é confidencial e nenhum nome será divulgado em qualquer tipo de publicação. Todas as informações coletadas só serão utilizadas para fins científicos.

11. Retirada do consentimento: A participação neste estudo é voluntária, podendo o participante retirar-se a qualquer momento e por qualquer razão, sem alguma penalidade. No entanto, pedimos que caso deseje retirar-se do estudo entre em contato com os pesquisadores pessoalmente ou por telefone:

- (48) 9915-6605 CristhianeTozzo (Nutricionista)

- (48) 9179-8687 Morgana Keiber (Nutricionista)

Consentimento pós- informação: Eu, \_\_\_\_\_, certifico que tendo lido as informações acima e estando suficientemente esclarecido (a) de todos os itens propostos, estou de pleno acordo com os dados a serem coletados, podendo os mesmos serem utilizados para a realização da pesquisa.

Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013

RG: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE B: Protocolo de Pesquisa Clínico Nutricional**

Grupo Controle ( ) Grupo Bariátrico ( )

**Dados de Identificação**

Nome	
Número Prontuário	
Sexo M ( ) F ( )	Etnia
Data de nascimento	
Naturalidade	Nacionalidade
Estado civil	
Endereço	
Telefone	Celular
Escolaridade	Profissão
Cargo	Local de trabalho
Endereço	
Referências para contato	

**Dados Clínicos**

Comorbidades	Sim ( )	Não ( )	Quais?
Medicamentos/Suplementos	Sim ( )	Não ( )	Quais?
Data internação	Data alta		
Data cirurgia	Dias de UTI		

**Dados Antropométricos**

Momento	Data	Peso	Altura	IMC	% Perda Peso	% Reganho
Basal						
6 meses						
1 ano						
2 anos						
6 anos						

**Dados Bioquímicos**

<b>Momento</b>	<b>Data</b>	<b>GSH</b>	<b>CAT</b>	<b>TBARS</b>	<b>β- caroteno</b>	<b>Vit C</b>	<b>Vit E</b>
Basal							
6 meses							
1 ano							
2 anos							
6 anos							



## APÊNDICE C: Nota de Imprensa

A obesidade é considerada como um estado de estresse oxidativo crônico. Sendo este fator determinante na relação entre a obesidade e suas comorbidades, tais como doenças cardiovasculares e o *diabetes mellitus*.

Tanto a obesidade, quanto o estresse oxidativo, parecem ser resultantes do acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo e acompanhados por inflamação, sendo assim, a perda de peso seria fator determinante para remissão do estresse oxidativo e diminuição do risco de doenças associadas.

O tratamento convencional para obesidade inclui mudanças na alimentação, prática de atividade física e uso de medicamentos anti-obesidade. No entanto, quando se tratam de indivíduos com obesidade mórbida, essas estratégias podem não ser eficazes. Nos casos em que o tratamento clínico se mostra ineficaz, o tratamento cirúrgico, do tipo, *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR) pode ser considerado como alternativa ao tratamento convencional.

A cirurgia bariátrica tem se mostrado eficiente para alguns indivíduos na perda de peso e na diminuição dos parâmetros de estresse oxidativo, ao menos nos primeiros meses e ou anos (1 a 2 anos) após a realização da cirurgia. No entanto, estudos de acompanhamento em longo prazo para tais parâmetros são escassos. Uma vez que o estresse oxidativo na obesidade é influenciado pela perda de peso, mas também dependente da capacidade antioxidante do organismo torna-se relevante acompanhar a evolução desses parâmetros após a perda de peso decorrente doBGYR.

Entretanto, deficiência de vitaminas com função anti-oxidante, tais como a vitamina C, vitamina E e  $\beta$ -caroteno, pode ser uma complicação pós-operatória, sendo a gravidade proporcional à extensão da redução na área de absorção e que não está relacionada apenas com ingestão dietética. Por esse motivo, pacientes submetidos a cirurgias disabsortivas necessitam fazer uso de suplementações vitamínicas ao longo de toda a vida.

Assim, a nutricionista e mestrande Cristhiane Tozzo, do Programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, sob orientação de Emilia Addison Machado Moreira, Profa. Dra., realizou estudo para avaliar o efeito do BGYR nos marcadores sanguíneos de estresse oxidativo após 72 meses (6 anos) da cirurgia. A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis,

Brasil, e contou com a participação de 20 indivíduos, que foram avaliados nos momentos: basal (M0), seis meses (M6), doze meses (M12), vinte e quatro meses (M24) e setenta e dois meses (M72) após a realização da cirurgia (M6).

A média de índice de massa corporal anterior à cirurgia bariátrica foi de  $45,71 \pm 6,97 \text{ kg/m}^2$ , sendo que este diminuiu 38% entre o momento basal até 24º mês ( $17,51 \pm 5,50 \text{ kg/m}^2$ ), e tornou a aumentar aproximadamente 12%, quando se comparou M12 com 24º mês, 52% dos pacientes apresentaram reganho de peso significativo em 72 meses. As concentrações séricas de vitamina C aumentaram ao longo do estudo, assim como as concentrações de vitamina E corrigida por triglicérideo e colesterol total. O  $\beta$ -caroteno diminuiu progressivamente até o 72º mês pós-cirúrgico. Glutathione reduzida (GSH) e a catalase (CAT) diminuíram nos primeiros até 24º mês, mas não mostrou diferença aos 72 meses em relação ao M0. As concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – *Thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) diminuíram a partir do 12º mês até o 24º mês em relação ao M0, observando-se valores semelhantes ao M0, no 72º mês.

Em conclusão os marcadores GSH, CAT e TBARS retornaram aos valores basais 72 meses após BGYR, indicando estresse oxidativo, em parte devido ao reganho de peso, e ou pela diminuição de defesa antioxidante,  $\beta$ -caroteno.

Assim, sugere-se que indivíduos recebam tratamento clínico-nutricional por tempo indeterminado, para auxiliar a prevenção de deficiência nutricional e o reganho de peso.







## ANEXO B: Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS -CEPSH  
PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº 72/06

### I – Identificação:

Título do Projeto: **ASPECTOS ODONTOLÓGICOS E NUTRICIONAIS DE INDIVÍDUOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO/UFSC.**

Pesquisador Responsável: Profª Emilia Addison Machado Moreira (Programa de Pós-Graduação em Nutrição/UFSC).

Pesquisadores Principais: Juliana S. R. Patiño (Doutoranda em Odontologia); Ana Claudia B. Silva (Doutoranda em Odontologia); Fernanda Boesing (Mestranda em Nutrição); Viviane R. G. da Silva (Acadêmica de Nutrição-PIBIC); Profª Erasmo B. S. de M. Trindade e Profª Regina L. M. Fagundes (Departamento de Nutrição).

Data Coleta dados: novembro de 2006 a novembro de 2008.

Local onde a pesquisa será conduzida: Hospital Universitário/UFSC e domicílio dos participantes.

Data de apresentação ao CEP: 04/09/06.

### II - Objetivos:

**GERAL:** Avaliar a condição bucal e nutricional **dos familiares (pais, cônjuges, filhos – criança/adolescente)** e dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, antes e após a intervenção cirúrgica.

#### ESPECÍFICOS:

- Identificar a experiência de cárie;
- Verificar a presença de lesões incipientes de esmalte;
- Identificar as condições dos tecidos moles (mucosas e gengivas);
- Avaliação da cortical óssea por imagem radiográfica panorâmica comparando o pré e o pós-operatório;
- Avaliar a capacidade de fluxo salivar e a capacidade tampão da saliva;
- Avaliar o Estado Nutricional segundo o IMC, pregas cutâneas e circunferências;
- Avaliar o perfil de vitaminas antioxidantes;
- Associar os transtornos alimentares (náuseas e vômitos) e a presença de alterações na cavidade bucal antes e após a cirurgia;
- Verificar a ocorrência de hábitos alimentares qualitativos e relacioná-los com a incidência de lesões incipientes de esmalte antes e após a cirurgia.

### III - Sumário do Projeto

Na versão de maio de 2006, o projeto foi apresentado para realização de tese de doutorado em Odontologia da primeira pesquisadora principal. Nesta nova versão o projeto será desenvolvido por um grupo maior de pesquisadores e será submetido a uma agência de fomento (FAPESC ou CNPq) para pleitear financiamento e está orçado em R\$8.791,58.

O estudo será realizado com pacientes operados ou que irão se submeter à cirurgia bariátrica. O grupo A será composto por todos os pacientes já operados (n=100) que aceitarem participar da pesquisa. O grupo B será composto por todos os pacientes (n=20) que irão se submeter à cirurgia bariátrica no período de novembro de 2006 a novembro de 2008.

A pesquisa tem delineamento transversal (observado em ambos os grupos) e longitudinal (estudado apenas no grupo B, que será acompanhado no pré e no pós-operatório). Nos dois grupos serão realizados vários procedimentos para avaliação da condição bucal e do estado nutricional. Será feito o exame bucal, diagnóstico visual de lesões de esmalte e exame salivar, além de radiografia panorâmica. A avaliação nutricional será feita através de medidas de peso, altura e prega cutânea e circunferências corporais, perfil sanguíneo de vitaminas antioxidantes, além de um instrumento de evolução para acompanhamento de náuseas e vômitos e frequência de ingestão de alimentos. Também será aplicado um questionário para identificação de dados demográficos e sócio-econômicos. No grupo A os dados serão coletados apenas uma vez, já os participantes do grupo B serão acompanhados no pré-cirúrgico e após 6, 15, 30, 60, 90 dias e 6 e 9 meses. Os pesquisadores esclarecem parâmetros específicos a serem utilizados para classificação e análise de cada um dos indicadores avaliados, bem como os procedimentos estatísticos para análise dos dados coletados.

#### IV - Comentário

O protocolo da pesquisa contém os documentos necessários para sua análise e exigidos pela legislação. Apresenta o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas versões, com as alterações propostas no parecer anterior, porém, **no modelo dirigido aos pais, o objetivo informa que os participantes serão os familiares**. Também compõem o protocolo as declarações de compromisso com a Resolução CNS 196/96, das pesquisadoras e do responsável pelo novo local onde será realizada a pesquisa, ou seja, Hospital Universitário/UFSC.

Foram apresentados os currículos formato Lattes de todos os pesquisadores, evidenciando experiência de pesquisa e habilitação para o desenvolvimento desta investigação.

Os benefícios apontados referem-se principalmente à comunidade científica, dado a pouca disponibilidade de estudos no campo. Não fica claro de que forma o estudo poderá beneficiar os participantes. Ainda que a coleta de dados inclua uma série de procedimentos, as pesquisadoras estimam que estes serão indolores e não gerarão desconforto aos participantes, não havendo risco para os mesmos. Embora os pesquisadores afirmem a ausência de riscos, **alerta-se para a necessidade de informar os participantes, através do TCLE**, sobre a necessidade de realização de Raio X, além de coleta de sangue para dosagem de vitaminas antioxidantes, uma vez que estes procedimentos são invasivos e envolvem riscos específicos.

Embora o projeto já tenha sido aprovado por este comitê, as alterações apresentadas apontaram outros problemas que, por serem relevantes, do ponto de vista ético, merecem esclarecimentos. Desta forma, alerta-se aos pesquisadores que as despesas com os exames **NÃO poderão onerar o Hospital Universitário**, por ser de caráter público. **Questiona-se, então**, se a pesquisa será realizada mesmo que não seja obtido financiamento? E ainda, caso não seja aprovado o financiamento, a não realização desses procedimentos poderia prejudicar os resultados do estudo? Em caso afirmativo, quem arcará com as despesas?

Outro questionamento refere-se à **autoria do projeto**, uma vez que foi, primeiramente, aprovado como projeto para doutoramento de Juliana S.R. Patiño. Assim, com a inclusão de outros pesquisadores, como ela poderá assumir a autoria da tese?

#### V - Parecer CEP:

**(X) com pendência** (detalhes pendência)\*



## **ANEXO C: Adendo para Inclusão de Novos Pesquisadores e Prolongamento do Projeto e Aprovaçãodo Adendo pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO – TRINDADE  
FLORIANÓPOLIS – SC  
CEP 88010-970  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

Florianópolis, 30 de janeiro de 2013.

**Para:** Prof. Washington Portela de Souza  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**De:** Prof. Emilia Addison Machado Moreira - Pesquisadora responsável  
Programa de Pós Graduação em Nutrição

**Referente:** Projeto protocolo nº 072/06

**Título: “ASPECTOS ODONTOLÓGICOS E NUTRICIONAIS DE INDIVÍDUOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA”**

Solicitamos ao Comitê de Ética ampliar o projeto intitulado “Aspectos Odontológicos e Nutricionais de Indivíduos Submetidos à Cirurgia Bariátrica”, com as seguintes considerações:

1. De acordo com a literatura, dados sobre acompanhamento de indivíduos que se submeteram a cirurgia bariátrica por tempo acima de 24 meses é escasso. O que nos faz justificar a continuidade deste estudo em tempo superior de 24 meses previsto anteriormente. Esclarecemos que o presente projeto deu origem há uma Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, e quatro Dissertações apresentadas ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Além disso, originou também nove artigos, dos quais cinco já se encontram publicados.
2. Solicitamos a inclusão de duas novas pesquisadoras: Crísthiane Tozzo e Morgana Keiber, ambas as alunas do Programa de Pós Graduação em Nutrição, nível Mestrado para que as mesmas dêem continuidade neste projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. Addison Machado Moreira'.



3. Continuidade das análises bioquímicas para avaliação da resposta inflamatória e estresse oxidativo, sendo considerado agora o período de 72 meses de pós-operatório.

4. Determinação de citocinas inflamatórias e vitamina D nas amostras armazenadas, se viável, e no período de 72 meses de pós-operatório.

5. Continuidade das análises de fluxo salivar e capacidade tampão da saliva também no período de 72 meses de pós-operatório.

**I-Identificação:** "Aspectos Odontológicos e Nutricionais de Indivíduos Submetidos à Cirurgia Bariátrica".

**Pesquisador responsável:** Profa. Dra. Emilia Addison Machado Moreira (Programa de Pós-Graduação em Nutrição).

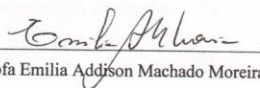
**Pesquisadores principais:** Profa. Tânia F. Fröde, Prof. Danilo Wilhian Filho, Profa. Regina Lúcia Martins Fagundes, Prof. Erasmo B. S. de Trindade, Juliana Sedrez Reis Patiño (Doutora em Odontologia), Fernanda Boesing (Mestre em Nutrição), Viviane R. G. da Silva (Mestre em Nutrição), Bárbara Dal Molin Neto (Mestre em Nutrição), Carla Dadalt (Mestre em Nutrição), Cristhiane Tozzo (Mestranda em Nutrição), Morgana Keiber (Mestranda em Nutrição)

**Data da coleta:** abril de 2013 a abril de 2014.

**Local onde a pesquisa será desenvolvida:** Hospital Universitário/UFSC.

Colocamo-nos a disposição para eventuais esclarecimentos e ficamos no aguardo da sua manifestação.

Atenciosamente,



Profa Emilia Addison Machado Moreira

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Emilia Addison Machado Moreira  
Coordenadora do Programa de  
Pós-Graduação em Nutrição  
Portaria nº 1119/2012/GR

Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado por unanimidade, em reunião deste Comitê na data de 25 de setembro de 2006.

Em outubro de 2006 recebemos todas as informações solicitadas no parecer dos relatores, quais sejam:

1. Alteração do local da coleta de dados.
2. Confirmação da autoria do projeto, não apenas da doutoranda Juliana S.R. Patino, mas de toda a equipe, com vários subprojetos interligados e que utilizarão dados coletados da mesma população.
3. Inclusões explicativas no objetivo geral e retirada de um objetivo específico: “Associar os transtornos alimentares (náuseas e vômitos) e a presença de alterações na cavidade bucal antes e após a cirurgia”.
4. No delineamento do estudo os grupos A e B foram substituídos por fase 1 e fase 2, fato que não havia sido observado pelos relatores quando as pendências do 1º parecer foram atendidas.
5. As despesas serão de responsabilidade dos autores, caso não seja obtido o financiamento.
6. A versão do TCLE apresentada afirma a ausência de riscos, sem informar sobre o Raio X e coleta de sangue, colocados como objetivos específicos. Solicitamos que isto seja acrescentado ao TCLE, para que os participantes estejam cientes, mesmo que seja um procedimento previsto como rotina no acompanhamento desses pacientes.

Desta forma, somos favoráveis a sua APROVAÇÃO.

Florianópolis, 30 de outubro de 2006.



Vera Lucia Bosco  
(Coordenadora - CEP)



**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA**  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Campus Prof. João David Ferreira Lima - CEP 88040-900  
Trindade - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil | [www.cep.ufsc.br](http://www.cep.ufsc.br) / +55 (48) 3721-9206

Ofício nº 04/CEPSH/PRPE/13

Florianópolis, 20 de fevereiro de 2013.

A Senhora  
Emília Addison Machado Moreira  
Pesquisadora

Assunto: **Ciência e aprovação da emenda do projeto 072/06**

Senhora Pesquisadora,

Informamos que este Comitê de Ética tomou ciência e aprovou na reunião em 18 de fevereiro de 2013, a emenda solicitando a prorrogação do projeto, justificando que o tempo para os objetivos é escasso e aprovação da inclusão de duas novas pesquisadoras Cristhiane Tozzo e Morgana Keiber, do projeto protocolado sob o n.º 072/06 intitulado "Aspectos odontológicos e nutricionais de indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica".

Atenciosamente,

Profa. Washington Faria de Souza  
Coordenadora do CEPSH/UFSC